09/890688

JP 00/8631 1)

本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

06.12.00 REOD 05 FEB 2001

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 Date of Application:

2000年 2月10日

出 願 番 号 Application Number:

特願2000-034091

出 願 人 Applicant (s):

科学技術振興事業団

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

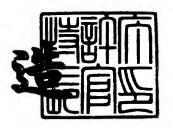


2001年 1月19日

特許庁長官 Commissioner, Patent Office







【書類名】

特許願

【整理番号】

NP00040-YS

【提出日】

平成12年 2月10日

【あて先】

特許庁長官 殿

【国際特許分類】

C07H 21/00

C07K 14/00

【発明の名称】

ヒト蛋白質とcDNA[5]

【請求項の数】

7

【発明者】

【住所又は居所】

神奈川県相模原市若松3-46-50

【氏名】

加藤 誠志

【発明者】

【住所又は居所】

神奈川県相模原市麻溝台8-30-2

CLLエクセレンス麻溝台I 304号

【氏名】

江口 睦志

【特許出願人】

【識別番号】

396020800

【氏名又は名称】

科学技術振興事業団

【代理人】

【識別番号】

100093230

【弁理士】

【氏名又は名称】

西澤 利夫

【電話番号】

03-5454-7191

【手数料の表示】

【予納台帳番号】

009911

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

明細書 1

【物件名】

図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ヒト蛋白質とcDNA[5]

【特許請求の範囲】

【請求項1】 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18または20いずれかのアミノ酸配列を有する精製ヒト蛋白質。

【請求項2】 請求項1の蛋白質をコードするDNA断片。

【請求項3】 請求項1の蛋白質をコードするヒトcDNAであって、1、3、5、7、9、11、13、15、17または19の翻訳領域の塩基配列を有するDNA断片。

【請求項4】 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17または19のいずれかの塩基配列からなる請求項3のDNA断片。

【請求項5】 請求項2から4のいずれかのDNA断片をインビトロ翻訳あるいは宿主細胞内で発現しうる発現ベクター。

【請求項6】 請求項5の発現ベクターによる形質転換体であって、請求項1の蛋白質を生産しうる形質転換細胞。

【請求項7】 請求項1記載の蛋白質に対する抗体。

【発明の詳細な説明】

[0001]

【発明の属する技術分野】

この出願の発明は、精製ヒト蛋白質、この蛋白質をコードしているDNA断片、このDNA断片の発現ベクター、この発現ベクターにより形質転換した各種の細胞、およびこの蛋白質に対する抗体に関するものである。この発明の蛋白質は、医薬品として、あるいはこの蛋白質に対する抗体を作製するための抗原として用いることができる。また、この蛋白質は、細胞内蛋白質ネットワークを解明するための研究試薬として、あるいは低分子医薬と結合する蛋白質をスクリーニングするための蛋白質源として用いることができる。この発明のヒトcDNAは、遺伝子診断用プローブや遺伝子治療用遺伝子源として用いることができる。また、このcDNAがコードしている蛋白質を大量生産するための遺伝子源として用いることができる。これらのDNAをインビトロ翻訳あるいは宿主細胞内で発現

しうる発現ベクターは、この発明の蛋白質をインビトロであるいは各種の宿主細胞内で生産するのに用いることができる。これらの遺伝子を導入して蛋白質を過剰発現させた細胞は、対応するレセプターやリガンドの検出、新しい低分子医薬のスクリーニングなどに利用できる。この発明の蛋白質に対する抗体は、蛋白質を精製するための手段、あるいは細胞内における蛋白質の発現量や局在部位を調べるのに用いられる。

[0002]

【従来の技術】

ヒト蛋白質は、我々の身体を構成している細胞の基本要素である。その中には、(1)細胞の形態を維持したり、細胞内の物質輸送や細胞運動に関わっている細胞骨格蛋白質、(2)細胞内の物質代謝に関与する代謝酵素、(3)エネルギー産生に関わる蛋白質、(4)細胞の増殖・分裂に関わる情報伝達蛋白質、(5)蛋白質の合成に関わる翻訳関連蛋白質、(6)蛋白質の分解に関わるプロテアーゼ関連蛋白質、(7)ゲノムの複製に関与する蛋白質、(8)遺伝子の転写に関与する転写因子、(9)mRNAのスプライシングに関与する核蛋白質などが含まれる。これらの蛋白質は、ヒト細胞の働きを解明する上で重要であるのみならず、医薬品の開発においても有用である。これまで知られている低分子化合物医薬の多くは、細胞内のある特定の蛋白質と結合し、その蛋白質の働きを増強したり、阻止したりすることによって、その薬効を表す。したがって、一揃いのヒト蛋白質を持っていれば、これらの低分子医薬をスクリーニングする際の有力な道具となる。

[0003]

従来、ヒト蛋白質を得るには、ヒト組織や培養細胞をすりつぶした後、各種の分離法を組み合わせて単一の蛋白質を精製する方法がとられてきた。これまで知られている蛋白質のように、含有量が高く、活性が分かっているものは、従来の方法で容易に単離精製できるが、まだ解析されていない蛋白質の多くは含量が低く、かつその性質によっては単離するのが困難である。また、ヒト組織の多くは入手困難である。したがって、従来のように蛋白質を単離精製する方法では、ヒト蛋白質を全てそろえることは不可能に近い。

[0004]

一方、ヒト蛋白質の構造情報は、ヒトゲノムDNAに書かれているので、この情報をすべて読み取れば、全ヒト蛋白質の一次構造を推定することができる。ヒトゲノムプロジェクトの目的の一つはここにある。ただ、ゲノム解読の結果得られるのは、DNA配列情報だけであり、蛋白質そのものは得られない。細胞内では、ゲノムの情報はまずmRNAに転写され、mRNAの配列情報を翻訳して蛋白質が合成される。したがって、このmRNAを鋳型にして作製したcDNAが合成できれば、このcDNAを用いて対応する蛋白質も合成することが可能となる。そこで、各種細胞から単離したmRNAを鋳型にして、cDNAを合成し、cDNAの部分塩基配列を決定するいわゆるESTプロジェクトが進行している

[0005]

【発明が解決しようとする課題】

蛋白質の取得を目的とする場合、cDNAに要求される必須要件は、蛋白質の翻訳領域を全て含んでいること、いわゆる完全長cDNAであることである。しかしながら、従来法で合成したcDNAは、完全長である割合は低く、得られたものが完全長かどうかを判定することも困難である。すなわち、ESTとして知られているものの多くは蛋白質の翻訳領域の一部のみ含んでいるcDNA断片である。

[0006]

これに対して、この出願の発明者らは、独自の完全長 c D N A 合成技術を完成させている (Kato, S. et al., Gene 150:243-250, 1994)。そしてこの技術で合成したヒト完全長 c D N A クローンを解析することにより、ヒト蛋白質を完全長 c D N A の形で取得することが可能となった。この技術を用いてヒト完全長 c D N A をすべてクローン化し、ヒト蛋白質バンクを作製することが望まれている

[0007]

また、これまでのヒト疾患に関する研究の結果、ほとんどの病気は何らかの形で遺伝子に異常があるために引き起こされることが明らかになりつつある。これ

らの病気を治療するためには、異常な遺伝子の替わりに正常な遺伝子を導入する遺伝子治療が有望視されている。この際も、ヒトの完全長 c DNAは、遺伝子治療用の遺伝子源として用いることができる。

[0008]

この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであって、新規の精製ヒト蛋白質、この蛋白質をコードするDNA断片、このDNA断片の発現ベクター、この発現ベクターにより形質転換された細胞およびこの蛋白質に対する抗体を提供することを課題としている。

[0009]

【課題を解決するための手段】

この出願は、前記の課題を解決するものとして、以下の(1)~(7)の発明を提供する。

- (1) 配列番号 2、 4、 6、 8、 10、 12、 14、 16、 18 または 20 いずれかのアミノ酸配列を有する精製ヒト蛋白質。
- (2) 前記発明(1)の蛋白質をコードするDNA断片。
- (3) 前記発明(1)の蛋白質をコードするヒトcDNAであって、1、3、5、7、9、11、13、15、17または19の翻訳領域の塩基配列を有するDNA断片。
- (4) 配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17または19のいず れかの塩基配列からなる前記発明(3)のDNA断片。
- (5) 前記発明(2)から(4)のいずれかのDNA断片をインビトロ翻訳あるいは宿 主細胞内で発現しうる発現ベクター。
- (6) 前記発明(5)の発現ベクターによる形質転換体であって、前記発明(1)の蛋白質を生産しうる形質転換細胞。
- (7) 前記発明(1)の蛋白質に対する抗体。

[0010]

【発明の実施の形態】

前記発明(1)の蛋白質は、ヒトの臓器、細胞株などから単離する方法、この出 願によって提供されるアミノ酸配列に基づき化学合成によってペプチドを調製す る方法、あるいは前記発明(2)~(4)のDNA断片を用いて組換えDNA技術で生産する方法などにより取得することができるが、組換えDNA技術で取得する方法が好ましく用いられる。例えば、前記発明(3)または(4)のDNA断片(cDNA)を有するベクターからインビトロ転写によってRNAを調製し、これを鋳型としてインビトロ翻訳を行なうことによりインビトロで蛋白質を発現できる。また翻訳領域を公知の方法により適当な発現ベクターに組換えることにより、大腸菌、枯草菌等の原核細胞や、酵母、昆虫細胞、哺乳動物細胞、植物細胞等の真核細胞で、DNA断片がコードしている蛋白質を大量に発現させることができる。【0011】

前記発明(1)の蛋白質をインビトロ翻訳でDNA断片を発現させて生産させる場合には、例えば前記発明(3)または(4)のDNA断片の翻訳領域を、RNAポリメラーゼプロモーターを有するベクターに組換え、プロモーターに対応するRNAポリメラーゼを含む、ウサギ網状赤血球溶解物や小麦胚芽抽出物などのインビトロ翻訳系に添加すれば、前記発明(1)の蛋白質をインビトロで生産することができる。RNAポリメラーゼプロモーターとしては、T7、T3、SP6などが例示できる。これらのRNAポリメラーゼプロモーターを含むベクターとしては、pKA1、pCDM8、pT3/T7 18、pT7/3 19、pB luescript IIなどが例示できる。

[0012]

前記発明(1)の蛋白質を大腸菌などの微生物でDNA断片を発現させて生産させる場合には、微生物中で複製可能なオリジン、プロモーター、リボソーム結合部位、DNAクローニング部位、ターミネーター等を有する発現ベクターに、例えば前記発明(3)または(4)のDNA断片の翻訳領域を組換えた発現ベクターを作成し、この発現ベクターで宿主細胞を形質転換したのち、得られた形質転換体を培養すれば、このDNA断片がコードしている蛋白質を微生物内で大量生産することができる。この際、任意の翻訳領域の前後に開始コドンと停止コドンを付加して発現させれば、任意の領域を含む蛋白質断片を得ることができる。あるいは、他の蛋白質との融合蛋白質として発現させることもできる。この融合蛋白質を適当なプロテアーゼで切断することによってこのcDNAがコードする蛋白質部

分のみを取得することもできる。大腸菌用発現ベクターとしては、 p U C 系、 p B luescript II、 p E T 発現システム、 p G E X 発現システムなどが例示できる

[0013]

前記発明(1)の蛋白質を、真核細胞でDNA断片を発現させて生産させる場合には、例えば前記発明(3)または(4)のDNA断片の翻訳領域を、プロモーター、スプライシング領域、ポリ(A)付加部位等を有する真核細胞用発現ベクターに組換え、真核細胞内に導入すれば、前記発明(1)の蛋白質を真核細胞内で生産することができる。発現ベクターとしては、pKA1、pCDM8、pSVK3、pMSG、pSVL、pBKーCMV、pBKーRSV、EBVベクター、pRS、pYES2などが例示できる。また、pIND/V5ーHis、pFLAGーCMV-2、pEGFP-N1、pEGFP-C1などを発現ベクターとして用いれば、Hisタグ、FLAGタグ、GFPなど各種タグを付加した融合蛋白質として発現させることもできる。真核細胞としては、サル腎臓細胞COS7、チャイニーズハムスター卵巣細胞CHOなどの哺乳動物培養細胞、出芽酵母、分裂酵母、カイコ細胞、アフリカツメガエル卵細胞などが一般に用いられるが、前記発明(1)の蛋白質を発現できるものであれば、いかなる真核細胞でもよい。発現ベクターを真核細胞に導入するには、電気穿孔法、リン酸カルシウム法、リポソーム法、DEAEデキストラン法など公知の方法を用いることができる。

[0014]

前記発明(1)の蛋白質を原核細胞や真核細胞で発現させたのち、培養物から目的蛋白質を単離精製するためには、公知の分離操作を組み合わせて行うことができる。例えば、尿素などの変性剤や界面活性剤による処理、超音波処理、酵素消化、塩析や溶媒沈殿法、透析、遠心分離、限外濾過、ゲル濾過、SDS-PAGE、等電点電気泳動、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィーなどがあげられる。

[0015]

前記発明(1)の蛋白質には、配列番号2、4、6、8、10、12、14、1

6、18または20のアミノ酸配列のいかなる部分アミノ酸配列からなるペプチド断片(5アミノ酸残基以上)も含まれる。これらのペプチド断片は抗体を作製するための抗原として用いることができる。また、前記発明(1)の蛋白質の多くは、翻訳された後、細胞内で各種修飾を受ける。したがって、これらの修飾された蛋白質も前記発明(1)の蛋白質の範囲に含まれる。このような翻訳後修飾としては、N末端メチオニンの脱離、N末端アセチル化、糖鎖付加、細胞内プロテアーゼによる限定分解、ミリストイル化、イソプレニル化、リン酸化などが例示できる。

[0016]

前記発明(2)~(4)のDNA断片には、前記(1)の蛋白質をコードするすべての DNAが含まれる。このDNA断片は、化学合成による方法、cDNAクローニングによる方法、ヒトゲノムライブラリーをスクリーニングする方法などを用いて取得することができる。

[0017]

前記発明(3)または(4)のDNA断片(cDNA)は、例えばヒト細胞由来cDNAライブラリーからクローン化することができる。cDNAはヒト細胞から抽出したポリ(A)⁺RNAを鋳型として合成する。ヒト細胞としては、人体から手術などによって摘出されたものでも培養細胞でも良い。cDNAは、岡山-Berg法(Okayama, H. and Berg, P., Mol. Cell. Biol. 2:161-170, 1982)、Gubler-Hoffman法(Gubler, U. and Hoffman, J., Gene 25:263-269, 1983)などいかなる方法を用いて合成してもよいが、完全長クローンを効率的に得るためには、実施例にあげたようなキャッピング法(Kato, S. et al., Gene 150:243-250, 1994)を用いることが望ましい。また市販のヒトcDNAライブラリーを用いることもできる。cDNAライブラリーから目的のcDNAをクローン化するには、この出願によって提供される前記発明(3)または(4)のcDNA(配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17または19)の任意部分の塩基配列に基づいてオリゴヌクレオチドを合成し、これをプローブとして用いて、公知の方法によりコロニーあるいはプラークハイブリダイゼーションによるスクリーニングを行えばよい。また、目的とするcDNA断片の両末端にハイブリダイズするオ

リゴヌクレオチドを合成し、これをプライマーとして用いて、ヒト細胞から単離したmRNAからRT-PCR法により、前記発明(3)または(4)の c DNA断片を調製することもできる。

[0018]

前記発明(3)のDNA断片は、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17または19の翻訳領域(Open Reading Frame: ORF)の塩基配列を有するcDNAであり、前記発明(4)のDNA断片は、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17または19のいずれかの塩基配列からなるcDNAである。それぞれのクローン番号(HP番号)、cDNAクローンが得られた細胞、cDNAの全塩基数、コードしている蛋白質のアミノ酸残基数をそれぞれ表1にまとめて示した。

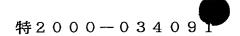
[0019]

【表1】

配列番号	HP番号	細胞	塩基数	アミノ酸残基数
1, 2	HP03090	КВ	1763	298
3, 4	HP03115	KB	1913	358
5, 6	HP03145	KB	1520	371
7, 8	HP03185	HT-1080	1731	372
9, 10	HP03324	U937	910	225
11, 12	HP10052	HT-1080	784	114
13, 14	HP10626	KB	984	140
15, 16	HP10633	HT-1080	864	85
17, 18	HP10637	HT-1080	2617	579
19, 20	HP10648	KB	1810	360

[0020]

なお、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17または19のいずれかの塩基配列に基づいて合成したオリゴヌクレオチドプローブを用いて、表1に示したヒト細胞株やヒト組織から作製したcDNAライブラリーをスクリー



ニングすることにより、前記発明(3)および(4)の c D N A と同一のクローンを容易に得ることができる。

[0021]

また、一般にヒト遺伝子は個体差による多型が頻繁に認められる。従って配列 番号11から30において、1または複数個のヌクレオチドの付加、欠失および /または他のヌクレオチドによる置換がなされているcDNAもこの発明の範囲 に含まれる。

[0022]

同様に、これらの変更によって生じる1または複数個のアミノ酸の付加、欠失 および/または他のアミノ酸による置換がなされている蛋白質も、配列番号1か ら10のアミノ酸配列を有するそれぞれの蛋白質の活性を有する限り、この発明 の範囲に含まれる。

[0023]

前記発明(3) および(4)のDNA断片には、配列番号11から30の塩基配列のいかなる部分塩基配列からなるDNA断片(10bp以上)も含まれる。また、センス鎖およびアンチセンス鎖からなるDNA断片もこの範囲に含まれる。これらのDNA断片は遺伝子診断用のプローブとして用いることができる。

[0024]

前記発明(7)の抗体は、前記発明(1)の蛋白質を抗原として用いて動物を免役した後、血清から得ることが出きる。抗原としては配列番号1から10のアミノ酸配列に基づいて化学合成したペプチドや、真核細胞や原核細胞で発現させた蛋白質を用いることが出きる。あるいは、上記の真核細胞用発現ベクターを注射や遺伝子銃によって、動物の筋肉や皮膚に導入した後、血清を採取することによって作製することができる(例えば、特開平7-313187号公報記載の方法)。動物としては、マウス、ラット、ウサギ、ヤギ、ニワトリなどが用いられる。免疫した動物の脾臓から採取したB細胞をミエローマと融合させてハイブリドーマを作製すれば、前記発明(1)の蛋白質に対するモノクローナル抗体を産生することができる。

[0025]

【実施例】

次に実施例を示してこの出願の発明をさらに詳細かつ具体的に説明するが、この出願の発明は以下の例によって限定されるものではない。なお、以下の実施例において、DNAの組換えに関する基本的な操作および酵素反応は、文献("Molecular Cloning. A Laboratory Manual", Cold Spring Harbor Laboratory, 1989)の記載に方従った。制限酵素および各種修飾酵素は特に記載の無い場合は宝酒造社製のものを用いた。各酵素反応の緩衝液組成、並びに反応条件は付属の説明書に従った。cDNA合成は文献(Kato, S. et al., Gene 150:243-250, 1994)の記載に従った。

実施例1: cDNAクローニング

c DNAライブラリーとして、ヒト完全長 c DNAライブラリー (WO97/33993、WO98/11217、WO98/21328記載) を用いた。個々のライブラリーから完全長 c DNAクローンを選択し、その全塩基配列決定を行った。得られたクローン (A) ~ (J) の詳細は以下のとおりである。

(A) HP03090

ヒト類表皮癌細胞株KBcDNAライブラリーから得られたクローンHPO3 090のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、25bpの5、非 翻訳領域、897bpのORF、841bpの3、非翻訳領域からなる構造を有 していた(配列番号1)。ORFは298アミノ酸残基(配列番号2)からなる 蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量 33,212とほぼ同じ34kDaの翻訳産物が生成した(実施例2)。この蛋 白質とGFPとの融合蛋白質は、細胞全体に発現が認められた(実施例4)。

[0026]

この蛋白質のアミノ酸配列を用いてプロテインデータベースを検索したところ、線虫仮想蛋白質32.0kDa(アクセション番号Q09253)と類似性を有していた。図1に、クローン(A)がコードするヒト蛋白質と、線虫仮想蛋白質32.0kDaのアミノ酸配列の比較を示す。一はギャップを、*はこの発明の蛋白質と同一アミノ酸残基を、. はこの発明の蛋白質と類似アミノ酸残基をそれぞれ表す。全領域にわたって、48.6%の相同性を有していた。また、この

蛋白質の7番目のロイシンから始まるC末端292アミノ酸残基は、ヒトCGI-150蛋白質(アクセション番号AAD34145)の213番目のロイシンから始まるC末端アミノ酸残基と一致した。

[0027]

また、クローン(A) c D N A の塩基配列を用いてG e n B a n k を検索したところ、E S T の中に90%以上の相同性を有するもの(例えば、アクセション番号H06942)が登録されていたが、部分配列なのでクローン(A)がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(B) HP03115

ヒト類表皮癌細胞株KBcDNAライブラリーから得られたクローンHPO3115のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、302bpの5、非翻訳領域、1077bpのORF、534bpの3、非翻訳領域からなる構造を有していた(配列番号3)。ORFは358アミノ酸残基(配列番号4)からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量40,275とほぼ同じ39kDaの翻訳産物が生成した(実施例2)。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、細胞質に粒子状の発現が認められた(実施例4)。

[0028]

この蛋白質のアミノ酸配列の中には、C3HC4型の亜鉛フィンガー(RINGフィンガー)モチーフが存在した(42番目のシステインから51番目のアラニン)。

[0029]

また、クローン(B) cDNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの(例えば、アクセション番号AA428229)が登録されていたが、部分配列なのでクローン(B)がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(C) HP03145

ヒト類表皮癌細胞株KBcDNAライブラリーから得られたクローンHPO3 145のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、31bpの5'非 翻訳領域、1116bpのORF、373bpの3^{*} 非翻訳領域からなる構造を有していた(配列番号5)。ORFは371アミノ酸残基(配列番号6)からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量40,463とほぼ同じ41kDaの翻訳産物が生成した(実施例2)。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、ゴルジ体や小胞体に局在が認められた(実施例4)。

[0030]

この蛋白質のアミノ酸配列を用いてプロテインデータベースを検索したところ、分裂酵母ミトコンドリアパラヒドロキシベンゾエートポリプレニルトランスフェラーゼ様蛋白質(アクセション番号Q10252)と類似性を有していた。図2に、クローン(C)がコードするヒト蛋白質と、分裂酵母ミトコンドリアパラヒドロキシベンゾエートポリプレニルトランスフェラーゼ様蛋白質のアミノ酸配列の比較を示す。一はギャップを、*はこの発明の蛋白質と同一アミノ酸残基を、.はこの発明の蛋白質と類似アミノ酸残基をそれぞれ表す。N末端を除く全領域にわたって、46.4%の相同性を有していた。また、この蛋白質の198番目のメチオニンから317番目のグルタミンまでの120アミノ酸残基は、ヒト仮想蛋白質(アクセション番号AAC72955)のN末端アミノ酸残基と一致した。

[0031]

また、クローン(C) c DNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの(例えば、アクセション番号N94036)が登録されていたが、部分配列なのでクローン(C)がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(D) HP03185

ヒトフィブロサルコーマ細胞株HT-1080cDNAライブラリーから得られたクローンHP03185のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、182bpの5、非翻訳領域、1119bpのORF、430bpの3、非翻訳領域からなる構造を有していた(配列番号7)。ORFは372アミノ酸残基(配列番号8)からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、O

RFから予想される分子量40,033よりやや大きい44kDaの翻訳産物が 生成した(実施例2)。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、核や核小体に局 在が認められた(実施例4)。

[0032]

この蛋白質のアミノ酸配列を用いてプロテインデータベースを検索したところ、ヒトヒストンマクロH2A1.2(アクセション番号AAC33433)と類似性を有していた。図3に、クローン(D)がコードするヒト蛋白質と、ヒトヒストンマクロH2A1.2のアミノ酸配列の比較を示す。一はギャップを、*はこの発明の蛋白質と同一アミノ酸残基を、. はこの発明の蛋白質と類似アミノ酸残基をそれぞれ表す。全領域にわたって、67.5%の相同性を有していた。ヒストンは染色体DNAと複合体を形成し、遺伝子発現の調節に関与している。

[0033]

また、クローン(D) c DNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの(例えば、アクセション番号AI878933)が登録されていたが、部分配列なのでクローン(D)がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(E) HP03324

ヒトリンホーマ細胞株U937cDNAライブラリーから得られたクローンHP03324のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、20bpの5 非翻訳領域、678bpのORF、212bpの3 非翻訳領域からなる構造を有していた(配列番号9)。ORFは225アミノ酸残基(配列番号10)からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量24,415とほぼ同じ25kDaの翻訳産物が生成した(実施例2)。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、ミトコンドリアに局在が認められた(実施例4)。

[0034]

この蛋白質のアミノ酸配列を用いてプロテインデータベースを検索したところ 、細菌リボソーム蛋白質 L 2 (アクセション番号 A A D 3 6 5 6 3)と類似性を 有していた。図 4 に、クローン(E)がコードするヒト蛋白質と、細菌リボソー ム蛋白質L2のアミノ酸配列の比較を示す。-はギャップを、*はこの発明の蛋白質と同一アミノ酸残基を、. はこの発明の蛋白質と類似アミノ酸残基をそれぞれ表す。中間部135アミノ酸残基にわたって、44.4%の相同性を有していた。また、この蛋白質のN末端211アミノ酸残基は、ヒトCGI-22蛋白質(アクセション番号AAD27731)のN末端と99.1%の相同性を有していた。

[0035]

また、クローン(E) c D N A の塩基配列を用いてG e n B a n k を検索したところ、E S T の中に、90%以上の相同性を有するもの(例えば、アクセション番号R 7 2 3 7 6)が登録されていたが、部分配列なのでクローン(E)がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(F) HP10052

ヒトフィブロサルコーマ細胞株HT-1080cDNAライブラリーから得られたクローンHP10052のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、155bpの5′非翻訳領域、345bpのORF、284bpの3′非翻訳領域からなる構造を有していた(配列番号11)。ORFは114アミノ酸残基(配列番号12)からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量11,770より大きい17kDaの翻訳産物が生成した(実施例2)。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、細胞全体に発現が認められた(実施例4)。

[0036]

クローン(F) cDNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの(例えば、アクセション番号AI815489)が登録されていたが、部分配列なのでクローン(F)がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(G) HP10626

ヒト類表皮癌細胞株KBcDNAライブラリーから得られたクローンHP10626のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、347bpの5°非翻訳領域、423bpのORF、214bpの3°非翻訳領域からなる構造を

有していた(配列番号13)。ORFは140アミノ酸残基(配列番号14)からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量14,555とほぼ同じ14kDaの翻訳産物が生成した(実施例2)。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、核に発現が認められた(実施例4)。

[0037]

クローン(G) cDNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの(例えば、アクセション番号AA234649)が登録されていたが、部分配列なのでクローン(G)がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(H) HP10633

ヒトフィブロサルコーマ細胞株HT-1080cDNAライブラリーから得られたクローンHP10633のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、356bpの5'非翻訳領域、258bpのORF、250bpの3'非翻訳領域からなる構造を有していた(配列番号15)。ORFは85アミノ酸残基(配列番号16)からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量9,771とほぼ同じ10kDaの翻訳産物が生成した(実施例2)。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、細胞全体に発現が認められた(実施例4)。

[0038]

クローン(H) c DNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの(例えば、アクセション番号R73005)が登録されていたが、部分配列なのでクローン(H)がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(I) HP10637

ヒトフィブロサルコーマ細胞株HT-1080cDNAライブラリーから得られたクローンHP10637のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、120bpの5、非翻訳領域、1740bpのORF、757bpの3、非翻訳領域からなる構造を有していた(配列番号17)。ORFは579アミノ酸残基(配列番号18)からなる蛋白質をコードしていた。この蛋白質とGFPと

の融合蛋白質は、細胞全体に認めら、中には粒状の凝集塊も認められた(実施例4)。

[0039]

クローン(I) c DNAの塩基配列を用いてGenBankを検索したところ、ESTの中に、90%以上の相同性を有するもの(例えば、アクセション番号AI929698)が登録されていたが、部分配列なのでクローン(I)がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

(J) HP10648

ヒト類表皮癌細胞株KBcDNAライブラリーから得られたクローンHP10648のcDNAインサートの全塩基配列を決定したところ、38bpの5'非翻訳領域、1083bpのORF、689bpの3'非翻訳領域からなる構造を有していた(配列番号19)。ORFは360アミノ酸残基(配列番号20)からなる蛋白質をコードしており、インビトロ翻訳の結果、ORFから予想される分子量40,211より大きい50kDaの翻訳産物が生成した(実施例2)。この蛋白質とGFPとの融合蛋白質は、核に局在が認められた(実施例4)。

[0040]

この蛋白質のアミノ酸配列を用いてプロテインデータベースを検索したところ、線虫仮想蛋白質Y40B1B.7(アクセション番号CAA21606)と類似性を有していた。図5に、クローン(J)がコードするヒト蛋白質と、線虫仮想蛋白質Y40B1B.7のアミノ酸配列の比較を示す。一はギャップを、*この発明の蛋白質と同一アミノ酸残基を、. はこの発明の蛋白質と類似アミノ酸残基をそれぞれ表す。C末端側111アミノ酸残基が、43.2%の相同性を有していた。

[0041]

また、クローン(J) c D N A の塩基配列を用いてG e n B a n k を検索したところ、E S T の中に、90%以上の相同性を有するもの(例えば、アクセション番号W39612)が登録されていたが、部分配列なのでクローン(J)がコードする蛋白質と同じ蛋白質をコードしているかどうかは判定できない。

実施例2:インビトロ翻訳による蛋白質合成

実施例1で単離したcDNAを有するプラスミドベクターを用いて、 T_N Tウサギ網状赤血球溶解物キット(プロメガ社製)によるインビトロ転写/翻訳を行なった。この際 [35 S] メチオニンを添加し、発現産物をラジオアイソトープでラベルした。いずれの反応もキットに付属のプロトコールに従って行なった。

[0042]

具体的な方法は次のとおりである。プラスミド $2 \mu g$ を、 T_N T ウサギ網状赤血球溶解物 1 2. 5μ 1、緩衝液(キットに付属) 0. 5μ 1、アミノ酸混合液(メチオニンを含まない) 2μ 1、 $[^{35}S]$ メチオニン(アマーシャム社) 2μ 1(0. $37MBq/\mu$ 1)、T7RNAポリメラーゼ <math>0. 5μ 1、RNasin 20 Uを含む総量 25μ 1の反応液中で 30 $\mathbb C$ 、90 分間反応させた。反応液 3μ 1にSDSサンプリングバッファー(125 mMトリス塩酸緩衝液、p H6. 8、120 mM2 - メルカプトエタノール、2% SDS溶液、0. 025% プロモフェノールブルー、20% グリセロール) 2μ 1を加え、95 $\mathbb C$ 3分間加熱処理した後、SDS - ポリアクリルアミドゲル電気泳動にかけた。オートラジオグラフィーを行ない、翻訳産物の分子量を求めた。

実施例3: COS7細胞による発現

実施例1で単離した c D N A を保有する発現ベクターによって形質転換した大 勝菌を100μg/m1アンピシリン含有2xYT培地2m1中で37℃2時間 培養した後、ヘルパーファージM13KO7(50μ1)を添加し、37℃で一晩培養した。遠心によって分離した上澄からポリエチレングリコール沈殿によって一本鎖ファージ粒子を得た。これを100μ1の1mMトリスー0.1mME DTA、pH8(TE)に懸濁した。

[0043]

サル腎臓由来培養細胞COS7は、10%ウシ胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル(DMEM)培地中、 $5\%CO_2$ 存在下、37%Cで培養した。 1×10^5 個のCOS7細胞を6穴プレート(ヌンク社、穴の直径3cm)に植え、 $5\%CO_2$ 存在下、37%Cで22時間培養した。培地除去後、リン酸緩衝液で細胞表面を洗浄し、さらに50mMトリス塩酸(pH 7. 5)を含むDMEM(TDMEM)で再度洗浄した。この細胞に一本鎖ファージ懸濁液 1μ 1、DMEM培地 0.

6m1、 $TRANSFECTAM^{TM}$ (IBF社) $3\mu1$ を懸濁したものを添加し、 $5\%CO_2$ 存在下、37%Cで3時間培養した。サンプル液を除去後、TDME Mで細胞表面を洗浄し、10%ウシ胎児血清含有DMEMを1穴あたり2m1加え、 $5\%CO_2$ 存在下、37%Cにて2日間培養した。培地を [^{35}S] システインあるいは [^{35}S] メチオニンを含む培地に交換した後、1時間培養した。遠心分離によって、培地と細胞を分けたあと、細胞画分の蛋白質をSDS-PAGEにかけた。

実施例4:緑色蛍光蛋白質(GFP)融合蛋白質の発現

EcoRI認識部位を付加した翻訳開始コドンから始まる26merのセンスプライマーとBamHI認識部位をを付加した停止コドンまでを含む26merのアンチセンスプライマーを用い、目的蛋白質をコードするcDNAを鋳型としてPCRにより翻訳領域を増幅した。PCR産物をEcoRIとBamHIで消化し、GFP融合蛋白質発現用ベクターPEGFP-N1 (Clontec社製)のEcoRI-BamHI部位に挿入した。塩基配列を確認した後、得られた融合遺伝子発現ベクターを実施例3に記載の方法によりCOS7細胞にトランスフェクトした。蛍光顕微鏡により緑色蛍光の分布を観察し、目的蛋白質の局在部位を調べた

実施例5:抗体の作製

EcoRI認識部位を付加した翻訳開始コドンから始まる26merのセンスプライマーとSalI認識配列を付加した停止コドンまでを含む26merのアンチセンスプライマーを用い、各cDNAを鋳型としてPCRにより翻訳領域を増幅した。PCR産物をEcoRIとSalIで消化し、pGEX-5X-1(ファルマシア社製)のEcoRIとSalI部位に挿入した。塩基配列を確認した後、宿主大腸菌JM109の形質転換を行った。LB培地中で37℃、5時間培養し、IPTGを最終濃度が0.4mMになるように加え、さらに37℃で4時間培養した。菌体を遠心により分離し、溶解溶液(50mM Tris-HCl pH7.5、1mM EDTA、0.2mMPMF)に溶かし、一度-80℃で凍結させ融解させた後、超音波破砕を行った。10,000xgで30分遠心し、上清にグルタチオンセファロース4Bを加え、4℃で1時間インキュベートした

。ビーズを十分洗浄した後、溶出溶液(50mM Tris-HCl pH7.5、50mMグルタチオン)で融合蛋白質を溶出した。得られた融合蛋白質を抗原として家兔に常法により免疫を行い抗血清を得た。抗血清はまず、40%飽和硫安沈殿画分をGSTアフィニティーカラムによりGST抗体を除いた。素通り画分をさらにGST融合蛋白質の抗原カラムにより精製した。

[0044]

【発明の効果】

以上詳しく説明したとおり、この出願によって、新規な精製ヒト蛋白質、これらの蛋白質をコードしているDNA断片、このDNA断片の発現ベクター、この発現ベクターによる形質転換細胞、およびこの蛋白質に対する抗体が提供される。この出願によって提供される蛋白質は、いずれも細胞内で機能している蛋白質と考えられるため、細胞内ターゲット蛋白質として、対応するレセプターやリガンドの検出、新しい低分子医薬のスクリーニングなどに利用できる。またこの蛋白質に対する抗体を作製するための抗原として用いることができる。この出願によって提供されるDNA断片は、遺伝子診断用プローブや遺伝子治療用遺伝子源として用いることができる。また、このDNA断片を用いることにより、この蛋白質を大量に発現することができる。これら遺伝子を導入してこの蛋白質を発現させた細胞は、この蛋白質の修飾型を得るのに利用できる。この出願によって提供される抗体は、この発明の蛋白質の検出、定量、精製などに利用できる。

[0045]

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Japan Science and Technology Corporation

<120> Human Proteins and cDNAs thereof (5)

<130> NP00040-YS

<140> <141> <160> 20 <170> PatentIn Ver. 2.1 <210> 1 ⟨211⟩ 1763 <212> DNA <213> Homo sapiens <220> <221> CDS <222> (26)..(922) **<400>** 1 gtgacggctg cgtgcggcgg gaatc atg gct cgc aga gct ctg cac ttc 52 Met Ala Ala Arg Arg Ala Leu His Phe 1 5 gta ttc aaa gtg gga aac cgc ttc cag acg gcg cgt ttc tat cgg gac 100 Val Phe Lys Val Gly Asn Arg Phe Gln Thr Ala Arg Phe Tyr Arg Asp 25 20 10 15 gtc ctg ggg atg aag gtt ctg cgg cat gag gaa ttt gaa gaa ggc tgc 148

40

35

Val Leu Gly Met Lys Val Leu Arg His Glu Glu Phe Glu Glu Gly Cys

30

aaa	gct	gcc	tgt	aat	ggg	cct	tat	gat	ggg	aaa	tgg	agt	aaa	aca	atg	196
Lys	Ala	Ala	Cys	Asn	Gly	Pro	Tyr	Asp	Gly	Lys	Trp	Ser	Lys	Thr	Met	
			45					50					55			
gtg	gga	ttt	ggg	cct	gag	gat	gat	cat	ttt	gtc	gca	gaa	ctg	act	tac	244
Val	Gly	Phe	Gly	Pro	Glu	Asp	Asp	His	Phe	Val	Ala	Glu	Leu	Thr	Tyr	
		60					65					70				
aat	tat	ggc	gtc	gga	gac	tac	aag	ctt	ggc	aat	gac	ttt	atg	gga	atc	292
Asn	Tyr	Gly	Val	Gly	Asp	Tyr	Lys	Leu	Gly	Asn	Asp	Phe	Met	Gly	Ile	
	7 5					80					85					
acg	ctc	gct	tct	agc	cag	gct	gtc	agc	aac	gcc	agg	aag	ctg	gag	tgg	340
Thr	Leu	Ala	Ser	Ser	Gln	Ala	Val	Ser	Asn	Ala	Arg	Lys	Leu	Glu	Trp	
90					95					100					105	
	ctg				•											388
Pro	Leu	Thr	Glu		Ala	Glu	Gly	Val	Phe	Glu	Thr	Glu	Ala	Pro	Gly	
				110					115					120		
	tat -															436
Gly	Tyr	Lys		Tyr	Leu	Gln	Asn		Ser	Leu	Pro	Gln		Asp	Pro	
			125					130					135			
	tta -													_		484
Val	Leu		Va I	Thr	Leu	Ala		Ser	Asp	Leu	Gln		Ser	Leu	Asn	
		140					145					150				
			•										_			
tac	tgg	tgt	aat	cta	Ctg	gga	atg	aaa	att	tat	gaa	aaa	gat	gaa	gaa	532

Tyr	Trp	Cys	Asn	Leu	Leu	Gly	Met	Lys	He	Tyr	Glu	Lys	Asp	Glu	Glu	
	155					160					165					
aag	caa	agg	gct	ttg	ctg	ggc	tat	gct	gat	aac	cag	tgt	aag	ctg	gag	580
Lys	Gln	Arg	Ala	Leu	Leu	Gly	Tyr	Ala	Asp	Asn	Gln	Cys	Lys	Leu	Glu	
170					175					180					185	
cta	cag	ggc	gtc	aag	ggt	ggg	gtg	gac	cat	gca	gca	gct	ttt	gga	aga	628
Leu	Gln	Gly	Val	Lys	Gly	Gly	Va 1	Asp	His	Ala	Ala	Ala	Phe	Gly	Arg	
				190					195					200		
att	gcc	ttc	tct	tgc	ссс	cag	aaa	gag	ttg	cca	gac	tta	gaa	gac	ttg	676
Ile	Ala	Phe	Ser	Cys	Pro	Gln	Lys	Glu	Leu	Pro	Asp	Leu	Glu	Asp	Leu	
			205					210					215			
atg	aaa	agg	gag	aac	cag	aag	att	ctg	act	ссс	ctg	gtg	agc	ctg	gac	724
Met	Lys	Arg	Glu	Asn	Gln	Lys	Ile	Leu	Thr	Pro	Leu	Val	Ser	Leu	Asp	
		220					225					230				
acc	cca	ggg	aaa	gca	aca	gta	cag	gtg	gtc	att	ctg	gcc	gac	cct	gac	772
Thr	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Val	Gln	Val	Val	Ile	Leu	Ala	Asp	Pro	Asp	
	235					240					245					
gga	cat	gaa	att	tgc	ttt	gtc	ggg	gat	gaa	gca	ttt	cga	gaa	ctt	tct	820
Gly	His	Glu	Ile	Cys	Phe	Val	Gly	Asp	Glu	Ala	Phe	Arg	Glu	Leu	Ser	
250					255					260					265	
aag	atg	gat	cca	gag	gga	agc	aaa	ttg	ttg	gat	gat	gca	atg	gca	gca	868
Lvs	Met	Asp	Pro	Glu	Glv	Ser	I.vs	Len	Len	Asn	Asn	Ala	Met	Ala	Ala	

270

275

280

gat aaa agt gac gag tgg ttt gcc aaa cac aat aaa ccc aaa gct tca 916
Asp Lys Ser Asp Glu Trp Phe Ala Lys His Asn Lys Pro Lys Ala Ser
285 290 295

ggt taa cggaagacat gatgcagagc aagcctctgt gattcctgcc cagcacctgt 972 Gly

gaggcctgac gtgtcagttc ccaataaatg ctcttctgat ttgtttcccg tacaggcaag 1032 gaggettggg tagtgeagat ttgtgtattt caatetttga aagetetgat gtaatttaga 1092 aatgaaatcc aatcatgagt ccaggtagag aacgcctgct gtaatctaca ctgttgctgg 1152 gactgcgcat tctgtatata actgtgttgg atgagtgaca gatgattgtc cagactagga 1212 cagcggcatg aacatgactt tggttgggat tgcggatagt tagggttacc tctgaatcgt 1272 gtagetttta tgagageage tgtgeaagtg aatceaeatt aatgeettgt egtggtgeea 1332 ttcccagcgc ctgacgatac gctcttctat tgtcttattc tggcaggttt tgacgtttta 1392 aattttttaa agaaatttta tteettggae caaaaggttt ggttaaceae eeceetetta 1452 cttgctttca cattttgagt gtccagagga aacagaaagg aatgagtgtg tgacgttgct 1512 gcacgcctga ctctgtgcga gcttctttct gtgtatatat tttgttttat ttttttccgt 1572

gtatatttt aatcccgaca gaacatcatg tgagatttct ttaaaatgga ttaaacgatt 1632
tcttcagcct gaaaaaaaag gttttgaaaa tgttttcttg tagttttgtt tggttctaaa 1692
caacaaatag gttttaatca ctcgaaatgg aattatattg tgtattcatt gaataaattt 1752
tttttgaaag t 1763

<210> 2

<211> 298

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Ala Arg Arg Ala Leu His Phe Val Phe Lys Val Gly Asn Arg

1 5 10 15

Phe Gln Thr Ala Arg Phe Tyr Arg Asp Val Leu Gly Met Lys Val Leu
20 25 30

Arg His Glu Glu Phe Glu Glu Gly Cys Lys Ala Ala Cys Asn Gly Pro

35 40 45

Tyr Asp Gly Lys Trp Ser Lys Thr Met Val Gly Phe Gly Pro Glu Asp
50 55 60

Asp His Phe Val Ala Glu Leu Thr Tyr Asn Tyr Gly Val Gly Asp Tyr
65 70 75 80

Lys Leu Gly Asn Asp Phe Met Gly Ile Thr Leu Ala Ser Ser Gln Ala

85 90 95

Val Ser Asn Ala Arg Lys Leu Glu Trp Pro Leu Thr Glu Val Ala Glu

100 105 110

Gly	Val	Phe	Glu	Thr	Glu	Ala	Pro	Gly	Gly	Tyr	Lys	Phe	Tyr	Leu	Gln
		115					120					125			
Asn	Arg	Ser	Leu	Pro	Gln	Ser	Asp	Pro	Val	Leu	Lys	Val	Thr	Leu	Ala
	130					135					140				
Val	Ser	Asp	Leu	Gln	Lys	Ser	Leu	Asn	Tyr	Trp	Cys	Asn	Leu	Leu	Gly
145					150					155					160
Met	Lys	Ile	Tyr	Glu	Lys	Asp	Glu	Glu	Lys	Gln	Arg	Ala	Leu	Leu	Gly
				165					170					175	
Tyr	Ala	Asp	Asn	Gln	Cys	Lys	Leu	Glu	Leu	Gln	Gly	Val	Lys	Gly	Gly
			180					185					190		
Val	Asp	His	Ala	Ala	Ala	Phe	Gly	Arg	Ile	Ala	Phe	Ser	Cys	Pro	Gln
		195					200					205			
L y s	Glu	Leu	Pro	Asp	Leu	Glu	Asp	Leu	Met	Lys	Arg	Glu	Asn	Gln	Lys
	210					215					220				
Ile	Leu	Thr	Pro	Leu	Val	Ser	Leu	Asp	Thr	Pro	Gly	Lys	Ala	Thr	Val
225					230					235					240
Gln	Val	Val	Ile	Leu	Ala	Asp	Pro	Asp	Gly	His	Glu	Ile	Cys	Phe	Val
				245					250					255	
Gly	Asp	Glu	Ala	Phe	Arg	Glu	Leu	Ser	Lys	Met	Asp	Pro	Glu	Gly	Ser
			260					265					270		
Lys	Leu	Leu	Asp	Asp	Ala	Met	Ala	Ala	Asp	Lys	Ser	Asp	Glu	Trp	Phe
		275					280					285			
Ala	Lys	His	Asn	Lys	Pro	Lys	Ala	Ser	Gly						
	290					295									

<210> 3

<211> 1913

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (303)..(1379)

<400> 3

aacagtgcta cccacagagt gaacaagaga gagtcatttg ggaaacaaaa ggagaatttt 60 acagagagag agggatagct aaaactacgt gagcctggcg agggtgcaga gcagaaagta 120

gagactgtcc gaagactgct atctgggacg agacaagttg ttaaagggac aggagagaaa 180

gcagagctat ttcaagagtg agccacagaa gggaatccag aggccatcta agcgaggaag 240

ggtctacagg cagtgagtga aggccaggag cagggcccag gccaggcacg accaccgagg 300

gg atg aac ttc aca gtg ggt ttc aag ccg ctg cta ggg gat gca cac 347

Met Asn Phe Thr Val Gly Phe Lys Pro Leu Leu Gly Asp Ala His

1 5 10 15

agc atg gac aac ctg gag aag cag ctc atc tgc ccc atc tgc ctg gag 395

Ser Met Asp Asn Leu Glu Lys Gln Leu Ile Cys Pro Ile Cys Leu Glu
20 25 30

atg ttc tcc aaa cca gtg gtg atc ctg ccc tgc caa cac aac ctg tgc 443 Met Phe Ser Lys Pro Val Val Ile Leu Pro Cys Gln His Asn Leu Cys

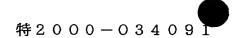
35

40

45

cgc	aaa	ıg ı	gcc	aac	gac	gic	ııc	Cag	gcc	teg	aaı	cct	Cta	rgg	Cag	431
Arg	Lys	Cys	Ala	Asn	Asp	Val	Phe	Gln	Ala	Ser	Asn	Pro	Leu	Trp	Gln	
		50					55					60				
tcc	cgg	ggc	tcc	acc	act	gtg	tct	tca	gga	ggc	cgt	ttc	cgc	tgc	cca	539
Ser	Arg	Gly	Ser	Thr	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Arg	Phe	Arg	Cys	Pro	
	65					70					7 5					
tcg	tgc	agg	cat	gag	gtt	gtc	ctg	gac	aga	cac	ggt	gtc	tac	ggc	ctg	587
Ser	Cys	Arg	His	Glu	Val	Val	Leu	Asp	Arg	His	Gly	Val	Tyr	Gly	Leu	
80					85					90					95	
cag	cga	aac	ctg	cta	gtg	gag	aac	att	atc	gac	att	tac	aag	cag	gag	635
Gln	Arg	Asn	Leu	Leu	Va 1	Glu	Asn	Ile	Ile	Asp	Ile	Tyr	Lys	Gln	Glu	
				100					105					110		
tca	tcc	agg	ссд	ctg	cac	tcc	aag	gct	gag	cag	cac	ctc	atg	tgc	gag	683
Ser	Ser	Arg	Pro	Leu	His	Ser	Lys	Ala	Glu	Gln	His	Leu	Met	Cys	Glu	
			115					120					125		•	
gag	cat	gaa	gaa	gag	aag	atc	aat	att	tac	tgc	ctg	agc	tgt	gag	gtg	731
Glu	His	Glu	Glu	Glu	Lys	Ile	Asn	Ile	Tyr	Cys	Leu	Ser	Cys	Glu	Val	
		130					135					140				
ссс	acc	tgc	tct	ctc	tgc	aag	gtc	ttc	ggt	gcc	cac	aag	gac	tgt	gag	779
Pro	Thr	Cys	Ser	Leu	Cys	Lys	Val	Phe	Gly	Ala	His	Lys	Asp	Cys	Glu	
	145					150					155					

gtg	gcc	cca	ctg	ccc	acc	att	tac	aaa	cgc	cag	aag	agt	gag	ctc	agc	827
Val	Ala	Pro	Leu	Pro	Thr	Ile	Tyr	Lys	Arg	Gln	Lys	Ser	Glu	Leu	Ser	
160					165					170					175	
gat	ggc	atc	gcg	atg	ctg	gtg	gca	ggc	aat	gac	cgc	gtg	caa	gca	gtg	875
Asp	Gly	Ile	Ala	Met	Leu	Val	Ala	Gly	Asn	Asp	Arg	Val	Gln	Ala	Val	
				180					185					190		
atc	aca	cag	atg	gag	gag	gtg	tgc	cag	act	atc	gag	gac	aat	agc	cgg	923
Ile	Thr	Gln	Met	Glu	Glu	Val	Cys	Gln	Thr	Ile	Glu	Asp	Asn	Ser	Arg	
			195					200					205			
agg	cag	aag	cag	ttg	tta	aac	cag	agg	ttt	gag	agc	ctg	tgc	gca	gtg	971
Arg	Gln	Lys	Gln	Leu	Leu	Asn	Gln	Arg	Phe	Glu	Ser	Leu	Cys	Ala	Val	
		210					215					220				
ctg	gag	gag	cgc	aag	ggt	gag	ctg	ctg	cag	gcg	ctg	gcc	cgg	gag	caa	1019
Leu	Glu	Glu	Arg	Lys	Gly	Glu	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Ala	Arg	Glu	Gln	
	225					230					235		-			
gag	gag	aag	ctg	cag	cgc	gtc	cgc	ggc	ctc	atc	cgt	cag	tat	ggc	gac	1067
Glu	Glu	Lys	Leu	Gln	Arg	Val	Arg	Gly	Leu	Ile	Arg	Gln	Tyr	Gly	Asp	
240					245					250					255	
cac	ctg	gag	gcc	tcc	tct	aag	ctg	gtg	gag	tct	gcc	atc	cag	tcc	atg	1115
His	Leu	Glu	Ala	Ser	Ser	Lys	Leu	Val	Glu	Ser	Ala	Ile	Gln	Ser	Met	
				260					265					270		
gaa	gag	cca	caa	atg	gCg	ctg	tat	ctc	cag	cag	gcc	aag	gag	ctg	atc	1163



Glu	Glu	Pro	Gln	Met	Ala	Leu	Tyr	Leu	Gln	Gln	Ala	Lys	Glu	Leu	Ile	
			275					280					285			
aat	aag	gtc	ggg	gcc	atg	tcg	aag	gtg	gag	ctg	gca	ggg	cgg	ccg	gag	1211
Asn	Lys	Val	Gly	Ala	Met	Ser	Lys	Val	Glu	Leu	Ala	Gly	Arg	Pro	Glu	
		290					295					300				
cca	ggc	tat	gag	agc	atg	gag	caa	ttc	acc	gta	agg	gtg	gag	cac	gtg	1259
Pro	Gly	Tyr	Glu	Ser	Met	Glu	Gln	Phe	Thr	Val	Arg	Val	Glu	His	Val	
	305					310					315					
gcc	gaa	atg	ctg	cgg	acc	atc	gac	ttc	cag	сса	ggc	gct	tcc	ggg	gag	1307
Ala	Glu	Met	Leu	Arg	Thr	Ile	Asp	Phe	Gln	Pro	Gly	Ala	Ser	Gly	Glu	
320					325					330					335	
gaa	gag	gag	gtg	gcc	cca	gac	gga	gag	gag	ggc	agc	gcg	ggg	ccg	gag	1355
Glu	Glu	Glu	Val	Ala	Pro	Asp	Gly	Glu	Glu	Gly	Ser	Ala	Gly	Pro	Glu	
				340					345					350		
gaa	gag	cgg	ccg	gat	ggg	cct	taa	ggco	tgcg	cc g	acco	cgaco	cc ta	gctcg	gagag	1409
Glu	Glu	Arg	Pro	Asp	Gly	Pro										
			355													
cccg	cgct	ag a	gtcg	gggg	ıg ga	ıtctg	cgca	gag	gac cg	cag	cato	acce	caa a	atcgg	gcgccg	1469
gccc	cggg	ag g	atct	caat	a aa	ıgaac	ctcga	gce	tcc	aga	ccce	tato	ctc o	cttte	cgctgc	1529
						•										
ccaa	cccc	gc a	gcct	gggc	t to	gaag	gcga	ccc	gccc	acc	atco	etge	ct 1	tccca	agaacc	1589

<210> 4

<211> 358

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Asn Phe Thr Val Gly Phe Lys Pro Leu Leu Gly Asp Ala His Ser

1 5 10 15

Met Asp Asn Leu Glu Lys Gln Leu Ile Cys Pro Ile Cys Leu Glu Met

20 25 30

Phe Ser Lys Pro Val Val Ile Leu Pro Cys Gln His Asn Leu Cys Arg

35 40 45

Lys Cys Ala Asn Asp Val Phe Gln Ala Ser Asn Pro Leu Trp Gln Ser

50 55 60

Arg Gly Ser Thr Thr Val Ser Ser Gly Gly Arg Phe Arg Cys Pro Ser

65 70 75 80

Cys	Arg	His	Glu	Val	Val	Leu	Asp	Arg	His	Gly	Val	Tyr	Gly	Leu	Gln
				85					90					95	
Arg	Asn	Leu	Leu	Va l	Glu	Asn	Ile	Ile	Asp	He	Tyr	Lys	Gln	Glu	Ser
			100					105					110		
Ser	Arg	Pro	Leu	His	Ser	Lys	Ala	Glu	Gln	His	Leu	Met	Cys	Glu	Glu
		115					120					125			
His	Glu	Glu	Glu	Lys	He	Asn	Ile	Tyr	Cys	Leu	Ser	Cys	Glu	Val	Pro
	130					135					140				
Thr	Cys	Ser	Leu	Cys	Lys	Val	Phe	Gly	Ala	His	Lys	Asp	Cys	Glu	Val
145					150					155					160
Ala	Pro	Leu	Pro	Thr	He	Tyr	Lys	Arg	Gln	Lys	Ser	Glu	Leu	Ser	Asp
				165					170					175	
Gly	Ile	Ala	Met	Leu	Val	Ala	Gly	Asn	Asp	Arg	Val	Gln	Ala	Val	He
			180					185					190		
Thr	Gln	Met	Glu	Glu	Val	Cys	Gln	Thr	Ile	Glu	Asp	Asn	Ser	Arg	Arg
		195					200					205			
Gln	Lys	Gln	Leu	Leu	Asn	Gln	Arg	Phe	Glu	Ser	Leu	Cys	Ala	Val	Leu
	210					215					220				
Glu	Glu	Arg	Lys	Gly	Glu	Leu	Leu	Gln	Ala	Leu	Ala	Arg	Glu	Gln	Glu
225					230					235					240
Glu	L y s	Leu	Gln	Arg	Val	Arg	Gly	Leu	Ile	Arg	Gln	Tyr	Gly	Asp	His
				245					250	,				255	
Leu	Glu	Ala	Ser	Ser	Lys	Leu	Val	Glu	Ser	Ala	He	Gln	Ser	Met	Glu
			260					265	•				270		
Glu	Pro	Gln	Met	Ala	Leu	Tyr	Leu	Gln	Gln	Ala	Lys	Glu	Leu	Ile	Asn
		275					280					285			
Lys	Val	Gly	Ala	Met	Ser	Lys	Val	Glu	Leu	Ala	Gly	Arg	Pro	Glu	Pro
	290					295					300				
C1v	Twe	C1	Cor	Mat	C1	Cln	Dha	The	Vo 1	A =-	W- 1	C1	11:0	V- 1	41.

<210> 5

<211> 1520

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (32)..(1147)

<400> 5

aatccgagct cgtcccggcc tcaccagcgc c atg ctg ggc tcg cga gcc gcg 52

Met Leu Gly Ser Arg Ala Ala

1 5

ggg ttc gcg cgg ggc ctg cgg gct ttg gca ctg gcg tgg ctg ccg ggc 100

Gly Phe Ala Arg Gly Leu Arg Ala Leu Ala Leu Ala Trp Leu Pro Gly

10 15 20

tgg cgg ggc cgc tcc ttc gcc ctg gcg cgt gcg gca ggc gcg ccc cac 148

Trp	Arg	Gly	Arg	Ser	Phe	Ala	Leu	Ala	Arg	Ala	Ala	Gly	Ala	Pro	His	
	25					30					35					
ggt	ggt	gac	ttg	cag	ссс	ссс	gcc	tgt	ссс	gag	ccg	cgc	ggg	cgc	cag	196
Gly	Gly	Asp	Leu	Gln	Pro	Pro	Ala	Cys	Pro	Glu	Pro	Arg	Gly	Arg	Gln	
40					45					50					55	
ctc	agt	ttg	tcc	gcg	gcg	gcg	gtg	gtg	gac	tct	gcg	ссс	cgc	ссс	ctg	244
Leu	Ser	Leu	Ser	Ala	Ala	Ala	Val	Val	Asp	Ser	Ala	Pro	Arg	Pro	Leu	
				60					65					70		
cag	ccg	tac	ttg	cgc	ctc	atg	Cgg	ttg	gac	aag	CCC	att	gga	acc	tgg	292
Gln	Pro	Tyr	Leu	Arg	Leu	Met	Arg	Leu	Asp	Lys	Pro	Ile	Gly	Thr	Trp	
			75		-			80					85			
ctt	ctg	tat	tta	cca	tgt	acc	tgg	agc	att	ggt	ttg	gca	gct	gaa	cca	340
Leu	Lēu	Tyr	Leu	Pro	Cys	Thr	Trp	Ser	Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Glu	Pro	
		90					95					100				
ggt	tgt	ttt	cca	gat	tgg	tac	atg	ctc	tcc	ctc	ttt	ggc	act	gga	gct	388
Gly	Cys	Phe	Pro	Asp	Trp	Tyr	Met	Leu	Ser	Leu	Phe	Gly	Thr	Gly	Ala	
	105					110					115					
att	ctg	atg	cgt	gga	gca	ggc	tgt	act	att	aa t	gac	atg	tgg	gac	cag	436
Ile	Leu	Met	Arg	Gly	Ala	Gly	Cys	Thr	Ile	Asn	Asp	Met	Trp	Asp	Gln	
120					125					130					135	
gac	tat	gat	aaa	aag	gtt	aca	aga	aca	gcc	aa t	cgt	cca	ata	gcc	gct	484
Asp	Tyr	Asp	Lys	Lys	Val	Thr	Arg	Thr	Ala	Asn	Arg	Pro	Ile	Ala	Ala	

				140					145					150		
gga	gac	att	tca	act	ttt	cag	tcc	ttt	gtt	ttt	ctt	ggg	gga	cag	cta	532
Gly	Asp	Ile	Ser	Thr	Phe	Gln	Ser	Phe	Val	Phe	Leu	Gly	Gly	Gln	Leu	
			155					160					165			
acc	ctg	gca	ctg	ggt	gtt	ctt	ctg	tgt	cta	aat	tac	tac	agt	ata	gct	580
Thr	Leu	Ala	Leu	Gly	Val	Leu	Leu	Cys	Leu	Asn	Tyr	Tyr	Ser	Ile	Ala	
		170					175					180				
ctg	gga	gca	gga	tcc	tta	ctt	ctt	gtc	atc	acc	tac	cca	cta	atg	aaa	628
Leu	Gly	∆la	Gly	Ser	Leu	Leu	Leu	Val	Ile	Thr	Tyr	Pro	Leu	Met	Lys	
	185		,			190					195					
aga	att	tca	tac	tgg	cct	caa	cta	gcc	ttg	ggc	ttg	aca	ttt	aat	tgg	676
Arg	Ile	Ser	Tyr	Trp	Pro	Gln	Leu	Ala	Leu	Gly	Leu	Thr	Phe	Asn	Trp	
200					205					210					215	
gga	gcg	tta	ctt	gga	tgg	tct	gct	atc	aag	ggt	tcc	tgt	gat	cca	tct	724
Gly	Ala	Leu	Leu	Gly	Trp	Ser	Ala	Ile	Lys	G1 y	Ser	Cys	Asp	Pro	Ser	
				220					225					230		
gtt	tgc	ctg	cct	ctt	tat	ttt	tct	gga	gtt	atg	tgg	aca	cta	ata	tat	772
Val	Cys	Leu	Pro	Leu	Tyr	Phe	Ser	G1y	Val	Met	Trp	Thr	Leu	Ile	Tyr	
			235					240					245			
gac	act	att	tat	gcc	cat	cag	gac	aaa	aga	gat	gat	gtt	ttg	att	ggt	820
Asp	Thr	Ile	Tyr	Ala	His	Gln	Asp	Lys	Arg	Asp	Asp	Val	Leu	Ile	Gly	
		250					255					260				

ctt	aag	tca	acg	gct	ctg	cgg	ttc	gga	gaa	aat	acc	aag	ccg	tgg	ctc	868
Leu	Lys	Ser	Thr	Ala	Leu	Arg	Phe	Gly	Glu	Asn	Thr	Lys	Pro	Trp	Leu	
	265					270			•		275					
agc	ggc	ttc	agt	gtt	gca	atg	ctg	ggg	gca	ctg	agc	cta	gtg	ggt	gtg	916
Ser	Gly	Phe	Ser	Val	Ala	Met	Leu	Gly	Ala	Leu	Ser	Leu	Va 1	Gly	Val	
280					285					290					295	
aac	agt	gga	cag	act	gct	ссс	tac	tac	gct	gcc	ctg	ggt	gct	gta	gga	964
Asn	Ser	Gly	Gln	Thr	Ala	Pro	Tyr	Tyr	Ala	Ala	Leu	Gly	Ala	Val	Gly	
				300					305					310		
gcc	cat	ctg	act	cac	cag	att	tac	act	cta	gac	atc	cac	aga	cct	gag	1012
Ala	His	Leu	Thr	His	Gln	Ile	Tyr	Thr	Leu	Asp	Ile	His	Arg	Pro	Glu	
			315					320					325			
										-						
gat	tgt	tgg	aat	aaa	ttt	atc	tcc	aac	cga	aca	ctg	gga	cta	ata	gtt	1060
Asp	Cys	Trp	Asn	Lys	Phe	Ile	Ser	Asn	Arg	Thr	Leu	Gly	Leu	Ile	Val	
		330					335					340				
ttt	tta	ggg	att	gtc	ctt	ggg	aat	ttg	tgg	aaa	gaa	aag	aag	aca	gac	1108
Phe	Leu	Gly	Ile	Val	Leu	Gly	Asn	Leu	Trp	Lys	Glu	Lys	Lys	Thr	Asp	
	345					350					355					
aaa	aca	aag	aag	ggt	ata	gag	aat	aaa	ata	gaa	aat	taa	tgaa	atgaa	aat	1157
Lys	Thr	Lys	Lys	Gly	He	Glu	Asn	Lys	Ile	Glu	Asn					
360					365					370						

ttatctagga attittaaaa cattitta aaaatataat tagattigaa tacaaaatci 1217
gatacaatat gitaaagaat taagaaccig aagatgaaga titagagcat attiaccigg 1277
attitactia titigctagca aaatteeeee tigteacaga aaccagggac tetteaggat 1337
tigagatgge etigagtati tiagitgata catteiteig eecattataa tieteaccig 1397
aagitatggg gattgeacag gittiggeae titagaaaaa geetgatgig ggiettacat 1457
aaatgaatgi etgiataaga aaatggaete tittittag ggaaaaataa aageaactat 1517
ggg 1520

<210> 6

⟨211⟩ 371

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Leu Gly Ser Arg Ala Ala Gly Phe Ala Arg Gly Leu Arg Ala Leu

1 5 10 15

Ala Leu Ala Trp Leu Pro Gly Trp Arg Gly Arg Ser Phe Ala Leu Ala

20 25 30

Arg Ala Ala Gly Ala Pro His Gly Gly Asp Leu Gln Pro Pro Ala Cys

35 40 45

Pro Glu Pro Arg Gly Arg Gln Leu Ser Leu Ser Ala Ala Val Val

50 55 60

Asp	Ser	Ala	Pro	Arg	Pro	Leu	Gln	Pro	Tyr	Leu	Arg	Leu	Met	Arg	Leu
65					70					75					80
Asp	Lys	Pro	Ile	Gly	Thr	Trp	Leu	Leu	Tyr	Leu	Pro	Cys	Thr	Trp	Ser
				85					90					95	
Ile	Gly	Leu	Ala	Ala	Glu	Pro	Gly	Cys	Phe	Pro	Asp	Trp	Tyr	Met	Leu
			100					105					110		
Ser	Leu	Phe	Gly	Thr	Gly	Δla	Ile	Leu	Met	Arg	Gly	Ala	Gly	Cys	Thr
		115					120					125			
Ile	Asn	Asp	Met	Trp	Asp	Gln	Asp	Tyr	Asp	Lys	Lys	Val	Thr	Arg	Thr
	130					135					140				
Ala	Asn	Arg	Pro	Ile	Ala	Ala	Gly	Asp	Ile	Ser	Thr	Phe	Gln	Ser	Phe
145					150					155					160
Va 1	Phe	Leu	Gly	Gly	Gln	Leu	Thr	Leu	Ala	Leu	Gly	Val	Leu	Leu	Cys
				165					170					175	
Leu	Asn	Tyr	Tyr	Ser	He	Ala	Leu	Gly	Ala	Gly	Ser	Leu	Leu	Leu	Val
			180					185					190		
He	Thr	Tyr	Pro	Leu	Met	Lys	Arg	Ile	Ser	Tyr	Trp	Pro	Gln	Leu	Ala
		195					200					205			
Leu	Gly	Leu	Thr	Phe	Asn	Trp	Gly	Ala	Leu	Leu	Gly	Trp	Ser	Ala	He
	210					215					220				
Lys	Gly	Ser	Cys	Asp	Pro	Ser	Val	Cys	Leu	Pro	Leu	Tyr	Phe	Ser	Gly
225					230					235					240
Val	Met	Trp	Thr	Leu	He	Tyr	Asp	Thr	Ile	Tyr	Ala	His	Gln	Asp	Lys
				245					250					255	
Arg	Asp	Asp		Leu	He	Gly	Leu		Ser	Thr	Ala	Leu	Arg	Phe	Gly
			260					265					270		
Glu	Asn		Lys	Pro	Trp	Leu		Gly	Phe	Ser	Val	Ala	Met	Leu	Gly
_		275					280					285			
Ala	Leu	Ser	Leu	Val	Glv	Va 1	Asn	Ser	Glv	Gln	Thr	Ala	Pro	Tvr	Tvr

290 295 300 Ala Ala Leu Gly Ala Val Gly Ala His Leu Thr His Gln Ile Tyr Thr 305 310 315 320 Leu Asp Ile His Arg Pro Glu Asp Cys Trp Asn Lys Phe Ile Ser Asn 325 330 335 Arg Thr Leu Gly Leu Ile Val Phe Leu Gly Ile Val Leu Gly Asn Leu 340 345 Trp Lys Glu Lys Lys Thr Asp Lys Thr Lys Lys Gly Ile Glu Asn Lys 355 360 365 Ile Glu Asn

<210> 7

⟨211⟩ 1731

370

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (183)..(1301)

<400> 7

aagatagaac ccaaagaaag gcaaagagtc ctgcccggca ccggcgccgc gtgggccaaa 60

cctgcgcccg tggaggggcg cgcagagggc accgggcgcc gggagcaggc ggcgcagcac 120

cagcattgtg ttagtgccgg gaggccactg tgtcagcaag ctgagaggga aactgaagca 180

ag	atg	tcg	ggc	cgg	agt	ggg	aag	aag	aaa	atg	tcc	aag	ctg	tcc	cgt	227
	Met	Ser	Gly	Arg	Ser	Gly	Lys	Lys	Lys	Met	Ser	Lys	Leu	Ser	Arg	
	1				5					10					15	
tca	gct	ag	g gca	a gg1	gto	ato	e ttt	cca	gtg	ggg	g agg	g ctg	ate	cgt	tat	275
Ser	Ala	Ar	g Ala	a Gly	y Val	Ile	e Phe	Pro	Val	Gly	/ Arg	g Leu	Met	Arg	Tyr	
				20)				25	,				30		
ctg	aag	, aa	a ggg	g acg	tto	aag	g tac	cgg	ato	ago	gtg	ggc	gco	cct	gtc	323
Leu	Lys	Ly	s Gly	y Thi	Phe	Lys	s Tyr	Arg	: Ile	Ser	· Val	Gly	Ala	Pro	Val	
			35	5				40)				45	5		
tac	ate	gC	g gca	a gto	att	gag	g tac	ctg	gca	gcg	g gaa	att	cta	gaa	ttg	371
Tyr	Met	Al:	a Ala	ı Val	Ile	Glu	ı Tyr	Leu	ıAla	Ala	Glu	ı Ile	Let	ı Glu	Leu	
		5	0				55	;				60)			
gcc	ggo	aa	t gcc	C gCg	g agg	gao	c aac	aag	aag	gco	cgg	g ata	gco	ccg	aga	419
Ala	Gly	/ Asi	n Ala	a Ala	a Arg	, Ası	Asn	Lys	Lys	Ala	a Arg	; Ile	Ala	Pro	Arg	
	65	5				70)				75	5				
cac	ato	: tt	g Ctg	g gca	gtt	gco	c aat	gac	gag	gag	cto	aac	cag	g ctg	cta	467
His	Ιlε	e Le	u Lei	ı Ala	ı Val	Ala	a Asn	ı Asp	Glu	Glu	ı Leı	ı Asn	Glr	ı Leu	Leu	
80)				85	5				90)				95	
aaa	gga	gt	gaco	ato	gcc	agt	t gga	ggo	gto	ctg	g CCC	caga	ati	t cac	ccc	515
Lys	Gly	y Va	l Thi	r Ile	e Ala	. Sei	r Gly	/ G13	/ Val	Leı	ı Pro	Arg	; Ile	His	Pro	
				100)				105	5				110		

gaa	ctg	ctg	gcc	aaa	aag	cga	ggg	acc	aaa	ggc	aag	tcg	gaa	acg	atc	563
Glu	Leu	Leu	Ala	L y s	Lys	Arg	Gly	Thr	Lys	Gly	Lys	Ser	Glu	Thr	Ile	
			115					120					125			
ctc	tcc	cca	ссс	cca	gag	aaa	aga	ggc	agg	aag	gcc	acg	tca	ggc	aag	611
Leu	Ser	Pro	Pro	Pro	Glu	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Ala	Thr	Ser	Gly	Lys	
		130					135					140				
aag	ggg	ggg	aag	aaa	tcc	aag	gct	gcc	aaa	cca	cgg	acg	tcc	aaa	aag	659
Lys	Gly	Gly	Lys	Lys	Ser	Lys	Ala	Ala	Lys	Pro	Arg	Thr	Ser	Lys	L ys	
	145					150					155					
tcc	aaa	cca	aag	gac	agc	gat	aaa	gaa	gga	act	tca	aat	tcc	acc	tct	707
Ser	Lys	Pro	Lys	Asp	Ser	Asp	Lys	Glu	Gly	Thr	Ser	Asn	Ser	Thr	Ser	
160					165					170					175	
gaa	gat	ggg	cca	ggg	gat	gga	ttc	acc	att	ctg	tct	tct	aag	agc	ctt	7 55
Glu	Asp	Gly	Pro	Gly	Asp	Gly	Phe	Thr	Ile	Leu	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	
				180					185					190		
gtt	ctg	gga	cag	aag	ctg	tcc	tta	acc	cag	agt	gac	atc	agc	cat	att	803
Val	Leu	Gly	Gln	L ys	Leu	Ser	Leu	Thr	Gln	Ser	Asp	Ile	Ser	His	Ile	
			195					200					205			
ggc	tcc	atg	aga	gtg	gag	ggC	att	gtc	cac	cca	acc	aca	gcc	gaa	att	851
Gly	Ser	Met	Arg	Val	Glu	Gly	Ile	Val	His	Pro	Thr	Thr	Ala	Glu	Ile	
		210					215					220				

gac ctc aaa gaa gat ata ggt aaa gcc ttg gaa aag gct ggg gga aaa 899

Asp	Leu	Lys	Glu	Asp	Ile	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu	Lys	Ala	Gly	Gly	Lys	
	225					230					235					
gag	ttc	ttg	gaa	acg	gta	aag	gag	ctt	cgc	aaa	tcc	caa	ggc	cct	ttg	947
Glu	Phe	Leu	Glu	Thr	Val	Lys	Glu	Leu	Arg	Lys	Ser	Gln	Gly	Pro	Leu	
240					245					250					255	
gaa	gtc	gcc	gaa	gcc	gcc	gtc	agc	caa	tcc	agt	gga	ctc	gca	gcc	aaa	995
Glu	Val	Ala	Glu	Ala	Ala	Val	Ser	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	
				260					265					270		
ttt	gtc	atc	cac	tgt	cac	atc	cct	cag	tgg	ggc	tcc	gac	aaa	tgt	gaa	1043
Phe	Val	Ile	His	Cys	His	He	Pro	Gln	Trp	Gly	Ser	Asp	Lys	Cys	Glu	
			275					280					285			
gaa	cag	ctt	gaa	gag	acc	atc	aaa	aac	tgc	ctg	tca	gcg	gcg	gag	gac	1091
Glu	Gln	Leu	Glu	Glu	Thr	Ιle	Lys	Asn	Cys	Leu	Ser	Ala	Ala	Glu	Asp	
		290					295					300				
aag	aag	cta	aag	tcc	gtc	gcg	ttc	ccg	cct	ttc	ссс	agc	ggc	aga	aac	1139
Lys	Lys	Leu	Lys	Ser	Val	Ala	Phe	Pro	Pro	Phe	Pro	Ser	Gly	Arg	Asn	
	305					310					315					
tgc	ttt	ссс	aaa	cag	act	gcg	gcc	cag	gtg	acc	ctc	aaa	gcc	atc	tca	1187
Cys	Phe	Pro	Lys	Gln	Thr	Ala	Ala	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Ala	Ile	Ser	
320					325					330					335	
gcc	cac	ttt	gat	gac	tcg	agc	gcg	tcc	tcg	ctg	aag	aac	gtg	tac	ttc	1235
Ala	His	Phe	Asp	Asp	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	i.eu	Lvs	Asn	Val	Tvr	Phe	

340

345

350

ctg ctc ttc gac agc gag agc atc ggc atc tac gtg cag gag atg gcc 1283

Leu Leu Phe Asp Ser Glu Ser Ile Gly Ile Tyr Val Gln Glu Met Ala

355 360 365

aag ctc gac gcc aag tag ccgccgcact ttccagcagg gatcggagga 1331 Lys Leu Asp Ala Lys

370

cgacccgagt cccaagagtg gggttttgct ttttaaaagg agaagaggg ggtgatggca 1391
ggggagtgga gggtggccgg gcaggtcctg ccggcgagg gagccctctg cccttcacac 1451
tctcctccaa aagagcctcc atctgtaagg aagcaggtct ccgcgagggg tttctttcca 1511
tgtgttttcc tcctgttgtt ttagaacttt tttaaaaaaa cagacctcgt tttagattta 1571
tagcattgac ttttacacac attcacacaa gaaaaaaatc ctttcaaaat tcttaaatct 1631
tctgttcctc ctttttccaa gggaagagg caaaaagtgg cctgggctct gttggtgtc 1691
gtgttccgtg gcggagagaa gaaaatggga aagacatctc 1731

<210> 8

<211> 372

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400)> 8														
Met	Ser	Gly	Arg	Ser	G1 y	Lys	Lys	L y s	Met	Ser	Lys	Leu	Ser	Arg	Ser
1				5					10					15	
Ala	Arg	Ala	Gly	Val	Ile	Phe	Pro	Val	Gly	Arg	Leu	Met	Arg	Tyr	Leu
			20					25					30		
Lys	Lys	Gly	Thr	Phe	Lys	Tyr	Arg	Ile	Ser	Val	Gly	Ala	Pro	Val	Tyr
		35					40					45			
Met	Ala	Ala	Val	Ile	Glu	Tyr	Leu	Ala	Ala	Glu	Ile	Leu	Glu	Leu	Ala
	50					55					60				
Gly	Asn	Ala	Ala	Arg	Asp	Asn	Lys	Lys	Ala	Arg	Ile	Ala	Pro	Arg	His
65					70					7 5					80
Ile	Leu	Leu	Ala	Val	Ala	Asn	Asp	Glu	Glu	Leu	Asn	Gln	Leu	Leu	Lys
				85					90					95	
Gly	Val	Thr	Ile	Ala	Ser	Gly	Gly	Val	Leu	Pro	Arg	Ile	His	Pro	Glu
			100					105					110		
Leu	Leu	Ala	Lys	Lys	Arg	Gly	Thr	Lys	Gly	Lys	Ser	Glu	Thr	Ile	Leu
		115					120					125			
Ser	Pro	Pro	Pro	Glu	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Ala	Thr	Ser	Gly	Lys	Lys
	130					135					140				
Gly	Gly	Lys	Lys	Ser	Lys	Ala	Ala	Lys	Pro	Arg	Thr	Ser	Lys	Lys	Ser
145					150					155					160
Lys	Pro	Lys	Asp	Ser	Asp	Lys	Glu	Gly	Thr	Ser	Asn	Ser	Thr	Ser	Glu
				165					170					175	
Asp	Gly	Pro	Gly	Asp	Gly	Phe	Thr	Ile	Leu	Ser	Ser	Lys	Ser	Leu	Val
			180					185					190		
Leu	Gly	Gln	Lys	Leu	Ser	Leu	Thr	Gln	Ser	Asp	Ile	Ser	His	Ile	Gly
		195					200					205			

Ser Met Arg Val Glu Gly Ile Val His Pro Thr Thr Ala Glu Ile Asp

	210					215					220				
Leu	Lys	Glu	Asp	Ile	Gly	Lys	Ala	Leu	Glu	Lys	Ala	Gly	Gly	Lys	Glu
225					230					235					240
Phe	Leu	Glu	Thr	Va 1	Lys	Glu	Leu	Arg	Lys	Ser	Gln	Gly	Pro	Leu	Glu
				245					250					255	
Val	Ala	Glu	Ala	Ala	Val	Ser	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Ala	Ala	Lys	Phe
			260					265					270		
Val	Ile	His	Cys	His	Ile	Pro	Gln	Trp	Gly	Ser	Asp	Lys	Cys	Glu	Glu
		275					280					285			
Gln	Leu	Glu	Glu	Thr	Ile	Lys	Asn	Cys	Leu	Ser	Ala	Ala	Glu	Asp	Lys
	290					295					300				
Lys	Leu	Lys	Ser	Va l	Ala	Phe	Pro	Pro	Phe	Pro	Ser	G1 y	Arg	Asn	Cys
305					310					315					320
Phe	Pro	Lys	Gln	Thr	Ala	Ala	Gln	Val	Thr	Leu	Lys	Ala	Ile	Ser	Ala
				325					330					335	
His	Phe	Asp	Asp	Ser	Ser	Ala	Ser	Ser	Leu	Lys	Asn	Val	Tyr	Phe	Leu
			340					345					350		
Leu	Phe	Asp	Ser	Glu	Ser	Ile	Gly	Ile	Tyr	Val	Gln	Glu	Met	Ala	Lys
		355					360					365			
Leu	Asp	Ala	Lys												
	370														

<210> 9

<211> 910

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (21)..(698)

<400> 9

aaagtaaggg tgtcgtgctg atg gcc ctg tgc gca ctg acc cgc gct ctg cgc 53

Met Ala Leu Cys Ala Leu Thr Arg Ala Leu Arg

1 5 10

tct ctg aac ctg gcg ccc ccg acc gtc gcc gcc cct gcc ccg agt ctg 101
Ser Leu Asn Leu Ala Pro Pro Thr Val Ala Ala Pro Ala Pro Ser Leu

15 20 25

ttc ccc gcc gcc cag atg atg aac aat ggc ctc ctc caa cag ccc tct 149

Phe Pro Ala Ala Gln Met Met Asn Asn Gly Leu Leu Gln Gln Pro Ser

30 35 40

gcc ttg atg ttg ctc ccc tgc cgc cca gtt ctt act tct gtg gcc ctt 197

Ala Leu Met Leu Leu Pro Cys Arg Pro Val Leu Thr Ser Val Ala Leu

45 50 55

aat gcc aac ttt gtg tcc tgg aag agt cgt acc aag tac acc att aca 245 Asn Ala Asn Phe Val Ser Trp Lys Ser Arg Thr Lys Tyr Thr Ile Thr 60 65 70 75

cca gtg aag atg agg aag tct ggg ggc cga gac cac aca ggc cga atc 293

Pro Val Lys Met Arg Lys Ser Gly Gly Arg Asp His Thr Gly Arg Ile

80 85 90

cgg	gtg	cat	ggt	att	ggc	ggg	ggc	cac	aag	caa	cgt	tat	cga	atg	att	341
Arg	Val	His	Gly	Ile	Gly	Gly	Gly	His	Lys	Gln	Arg	Tyr	Arg	Met	[le	
			95					100					105			
gac	ttt	ctg	cgt	ttc	cgg	cct	gag	gag	acc	aag	tca	gga	ссс	ttt	gag	389
Asp	Phe	Leu	Arg	Phe	Arg	Pro	Glu	Glu	Thr	Lys	Ser	Gly	Pro	Phe	Glu	
		110					115					120				
gag	aag	gtt	atc	caa	gtc	cgc	tat	gat	ссс	tgt	agg	tca	gca	gac	ata	437
Glu	Lys	Val	Ile	Gln	Val	Arg	Tyr	Asp	Pro	Cys	Arg	Ser	Ala	Asp	Ile	
	125					130					135					
gct	ctg	gtt	gct	ggg	ggc	agc	cgg	aaa	cgc	tgg	atc	atc	gcc	aca	gaa	485
Ala	Leu	Va 1	Ala	Gly	Gly	Ser	Arg	Lys	Arg	Trp	Ile	I le	Ala	Thr	Glu	
140					145					150					155	
aac	atg	cag	gct	gga	gat	aca	atc	ttg	aac	tct	aac	cac	ata	ggc	cga	533
Asn	Met	Gln	Ala	Gly	Asp	Thr	Ile	Leu	Asn	Ser	Asn	His	Ile	Gly	Arg	
				160					165					170		
atg	gca	gtt	gct	gct	cgg	gaa	ggg	gat	gcg	cat	cct	ctt	ggg	gct	ctg	581
Met	Ala	Val	Ala	Ala	Arg	Glu	Gly	Asp	Ala	His	Pro	Leu	Gly	Ala	Leu	
			175					180					185			
cct	gtg	ggg	acc	ctc	atc	aac	aac	gtg	gaa	agt	gag	cca	ggc	cgg	ggt	629
Pro	Val	Gly	Thr	Leu	Ile	Asn	Asn	Va 1	Glu	Ser	Glu	Pro	Gly	Arg	Gly	
		190					195					200				
gcc	caa	tat	atc	cga	gct	gca	ggt	gct	gga	aac	gtg	cgt	agc	aac	agt	677

Ala Gln Tyr Ile Arg Ala Ala Gly Ala Gly Asn Val Arg Ser Asn Ser
205 210 215

225

agg ccg agt atc caa cgt tga tcataacaaa cgggtcattg gcaaggcagg 728

Arg Pro Ser Ile Gln Arg

tcgcaaccgc tggctggca agaggcctaa cagtgggcgg tggcaccgca aggggggctg 788

ggctggccga aagattcggc cactaccccc catgaagagt tacgtgaagc tgccttctgc 848

ttctgcccaa agctgatatc cctgtactct aataaaatgc cccccccc cgttttaatc 908

tg

<210> 10

220

<211> 225

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 10

Met Ala Leu Cys Ala Leu Thr Arg Ala Leu Arg Ser Leu Asn Leu Ala

1 5 10 15

Pro Pro Thr Val Ala Ala Pro Ala Pro Ser Leu Phe Pro Ala Ala Gln

20 25 30

Met Met Asn Asn Gly Leu Leu Gln Gln Pro Ser Ala Leu Met Leu Leu

35 40 45

Pro Cys Arg Pro Val Leu Thr Ser Val Ala Leu Asn Ala Asn Phe Val

	50					55					60				
Ser	Trp	Lys	Ser	Arg	Thr	Lys	Tyr	Thr	He	Thr	Pro	Val	Lys	Met	Arg
65					70					75					80
Lys	Ser	Gly	Gly	Arg	Asp	His	Thr	Gly	Arg	Ile	Arg	Val	His	Gly	He
				85					90					95	
Gly	Gly	Gly	His	Lys	Gln	Arg	Tyr	Arg	Met	Ile	Asp	Phe	Leu	Arg	Phe
			100					105					110		
Arg	Pro	Glu	Glu	Thr	Lys	Ser	Gly	Pro	Phe	Glu	Glu	Lys	Val	Ile	Gln
		115					120					125			
Val	Arg	Tyr	Asp	Pro	Cys	Arg	Ser	Ala	Asp	He	Ala	Leu	Val	Ala	Gly
	130					135					140				
Gly	Ser	Arg	Lys	Arg	Trp	Ile	Ile	Ala	Thr	Glu	Asn	Met	Gln	Ala	Gly
145					150					155					160
Asp	Thr	Ile	Leu	Asn	Ser	Asn	His	He	Gly	Arg	Met	Ala	Val	Ala	Ala
				165					170				٠	175	
Arg	Glu	Gly	Asp	Ala	His	Pro	Leu	Gly	Ala	Leu	Pro	Val	Gly	Thr	Leu
			180					185					190		
Ile	Asn	Asn	Val	Glu	Ser	Glu	Pro	Gly	Arg	Gly	Ala	Gln	Tyr	Ile	Arg
		195					200			•		205			
Ala	Ala	Gly	Ala	Gly	Asn	Val	Arg	Ser	Asn	Ser	Arg	Pro	Ser	Ile	Gln
	210					215					220				
Arg															
225															

<210> 11

<211> 784

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (156)..(500)

<400> 11

accccgcgcg cgcctctctg tcgtggcgcg gcttcccgcg gtcttctctg caaatgggct 60

ccgtggccta gcgccccgt cccgccacc cgtgatcgtg cgccgaggcc cgcgagggt 120

cgccgcccag atcccaccag ccagcaagct aaagc atg gcg gcc atc ccc tcc 173

Met Ala Ala Ile Pro Ser

1 5

agc ggc tcg ctc gtg gcc acc cac gac tac tac cgg cgc cgc ctg ggt 221

Ser Gly Ser Leu Val Ala Thr His Asp Tyr Tyr Arg Arg Arg Leu Gly

10 15 20

tcc act tcc agc aac agc tcc tgc agc agt acc gag tgc ccc ggg gaa 269

Ser Thr Ser Ser Asn Ser Ser Cys Ser Ser Thr Glu Cys Pro Gly Glu

25 30 35

gcc att ccc cac ccc cca ggt ctc ccc aag gct gac ccg ggt cat tgg 317

Ala Ile Pro His Pro Pro Gly Leu Pro Lys Ala Asp Pro Gly His Trp

40 45 50

tgg gcc agc ttc ttt ttc ggg aag tcc acc ctc ccg ttc atg gcc acg 365
Trp Ala Ser Phe Phe Phe Gly Lys Ser Thr Leu Pro Phe Met Ala Thr

70 65 55 60 gtg ttg gag tcc gca gag cac tcg gaa cct ccc cag gcc tcc agc agc 413 Val Leu Glu Ser Ala Glu His Ser Glu Pro Pro Gln Ala Ser Ser Ser 85 75 80 atg acc gcc tgt ggc ctg gct cgg gac gcc ccg agg aag cag ccc ggc 461 Met Thr Ala Cys Gly Leu Ala Arg Asp Ala Pro Arg Lys Gln Pro Gly 95 100 90 ggt cag tee age aca gee age get ggg cee eeg tee tga cetgageggt 510 Gly Gln Ser Ser Thr Ala Ser Ala Gly Pro Pro Ser

110

taccaccage eccaggeett eggaggeget agtecaccag ageceeteec egeeetete 570

cecacteege atecetegee ecceteecea ecteecace eccaccet aaactaggeg 630

getgeageaa geagacette geateaacae ageagacace aaaaaceagt gagageeeeg 690

ctetetaceg eccggeeeca geactegeta gettteetga eacetggaae tgtgeacetg 750

geaceaageg gaaaataaae teeaageage eagt 784

115

⟨210⟩ 12

<211> 114

<212> PRT

<213> Homo sapiens

105

<400> 12

Met Ala Ala Ile Pro Ser Ser Gly Ser Leu Val Ala Thr His Asp Tyr

1 5 10 15

Tyr Arg Arg Arg Leu Gly Ser Thr Ser Ser Asn Ser Ser Cys Ser Ser

20 25 30

Thr Glu Cys Pro Gly Glu Ala Ile Pro His Pro Pro Gly Leu Pro Lys

35 40 45

Ala Asp Pro Gly His Trp Trp Ala Ser Phe Phe Phe Gly Lys Ser Thr

50 55 60

Leu Pro Phe Met Ala Thr Val Leu Glu Ser Ala Glu His Ser Glu Pro

65 70 75 80

Pro Gln Ala Ser Ser Ser Met Thr Ala Cys Gly Leu Ala Arg Asp Ala

85 90 95

Pro Arg Lys Gln Pro Gly Gly Gln Ser Ser Thr Ala Ser Ala Gly Pro

100 105 110

Pro Ser

<210> 13

<211> 984

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (348)..(770)

1	002	13

agaagacagg	gcacccgcgg	ccttgctgcg	catgctcgcg	ctgtgacccc	ggcttgaggt	60
aacagcgcga	gctgaggctg	gggcccttgg	cgcggaggct	gagggacccg	ccgcggcgct	120
gtcgccggag	agggagggca	ccgctgtcgc	cagaagccaa	ggagtcctca	gtgaccgtgg	180
gatccacaac	atctccacat	cgctgtcccc	acccagccag	ggcagcgcca	gcactagctc	240
agacgcaagg	acggaaccgc	tggactccag	gttccttgcc	tgggagtagg	agaaatccac	300
ctgctggggg	ctgagtgtgg	cctgagggac	aggccctggg			356
				Met	t Pro Leu	
				1	l	

ccc gag ccc agc gag cag gag ggt gag agt gtg aag gcc agc cag gag 404
Pro Glu Pro Ser Glu Gln Glu Gly Glu Ser Val Lys Ala Ser Gln Glu
5 10 15

cca tcc ccc aag cca ggc aca gaa gtc atc ccg gca gcc ccc agg aag 452
Pro Ser Pro Lys Pro Gly Thr Glu Val Ile Pro Ala Ala Pro Arg Lys
20 25 30 35

ccc aga aag ttc tcc aaa ctg gtc ctg ctc aca gcc tcc aaa gac agc 500

Pro Arg Lys Phe Ser Lys Leu Val Leu Leu Thr Ala Ser Lys Asp Ser

40 45 50

acc aag gtg gcg ggg gcc aag cgc aag ggt gtg cac tgt gtc atg tcc 548

Thr Lys Val Ala Gly Ala Lys Arg Lys Gly Val His Cys Val Met Ser

-	_	
٦	~	

gttcgctaga cccc

60

65

ctg ggg gtg ccc ggc ccc gcc acc ctt gcc aag gcc ctc ctc cag acc 596
Leu Gly Val Pro Gly Pro Ala Thr Leu Ala Lys Ala Leu Leu Gln Thr
70 75 80
cac ccc gag gcc cag cgg gcc att gag gca gcc cct cag gag cct gag 644
His Pro Glu Ala Gln Arg Ala Ile Glu Ala Ala Pro Gln Glu Pro Glu
85 90 95
cag aaa cgg agc agg cag gac cca ggc aca gac aga aca gaa ga
Gln Lys Arg Ser Arg Gln Asp Pro Gly Thr Asp Arg Thr Glu Asp Ser
100 105 110 115
gga tta gca gcg ggg cct cct gag gct gct ggg gag aac ttt gcc ccc 740
Gly Leu Ala Ala Gly Pro Pro Glu Ala Ala Gly Glu Asn Phe Ala Pro
120 125 130
tgc tct gtg gcg ccc ggc aag tcc ctg taa ccttgacaac aggcgcatcc 790
Cys Ser Val Ala Pro Gly Lys Ser Leu
135 140
tcccgggcca ccaacccagc cataggctct tctctgtccg cagggcttct ggggccaaat 850
tooobbook connocense cutuaseriet tetetstees cusssettet ssssetaaat 000
gggtgaatet ttgettteaa cattgtgtga tttetttet tttttttt tttttttag 910
atcaagtata agttactttt gtaagcagaa aaatactttc aaacaagaat aaaagaagct 970

984

<211> 140 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 14 Met Pro Leu Pro Glu Pro Ser Glu Gln Glu Gly Glu Ser Val Lys Ala Ser Gln Glu Pro Ser Pro Lys Pro Gly Thr Glu Val Ile Pro Ala Ala Pro Arg Lys Pro Arg Lys Phe Ser Lys Leu Val Leu Leu Thr Ala Ser Lys Asp Ser Thr Lys Val Ala Gly Ala Lys Arg Lys Gly Val His Cys Val Met Ser Leu Gly Val Pro Gly Pro Ala Thr Leu Ala Lys Ala Leu Leu Gln Thr His Pro Glu Ala Gln Arg Ala Ile Glu Ala Ala Pro Gln Glu Pro Glu Gln Lys Arg Ser Arg Gln Asp Pro Gly Thr Asp Arg Thr Glu Asp Ser Gly Leu Ala Ala Gly Pro Pro Glu Ala Ala Gly Glu Asn Phe Ala Pro Cys Ser Val Ala Pro Gly Lys Ser Leu

⟨210⟩ 14

⟨210⟩ 15

⟨211⟩ 864

<212> DNA

<213> Homo sapiens

⟨220⟩

<221> CDS

<222> (357)..(614)

<400> 15

gtatgatgga agtcgtagta ggaaatggcg tcgtggcatt gaggggcatc cctcctagaa 60 cctccaggaa aagctcgcgg aagacgaggt tctgcggaga gagaggctcc aagcagtctg 120 ggaagtgtag tccagttggc ttagcagtag tttcgttggg ggggagccga ggttccggga 180 aggggctagg ccggcttgaa aagagattat gactgtacct tttaactttg tagctggaac 240 acaagaagtg tttgtttaat gaatgacgta cacatttaag atctgttgg acgcggagga 300 taatcctgtg aattgctaat agttcactgg gtttggccct tagtgttgac ttcagt atg 359

1

Met

ctg aga cgg aaa cca aca cgc cta gag cta aag ctt gat gac att gaa 407 Leu Arg Arg Lys Pro Thr Arg Leu Glu Leu Lys Leu Asp Asp Ile Glu

5 10 15

gag ttt gag aac att cga aag gac ctg gag acc cgt aag aaa cag aag 455

Glu	Phe	Glu	Asn	He	Arg	Lys	Asp	Leu	Glu	Thr	Arg	Lys	Lys	Gln	Lys	
		20					25					30				
gaa	gat	gtg	gaa	gtt	gta	gga	ggc	agt	gat	gga	gaa	gga	gcc	att	ggg	503
Glu	Asp	Val	Glu	Val	Val	Gly	Gly	Ser	Asp	Gly	Glu	Gly	Ala	He	Gly	
	35					40					45					
ctt	agc	agt	gat	ссс	aag	agc	cgg	gaa	caa	atg	atc	aat	gat	cgg	att	551
Leu	Ser	Ser	Asp	Pro	Lys	Ser	Arg	Glu	Gln	Met	Ile	Asn	Asp	Arg	Ile	
50					5 5					60					65	
ggt	tat	aaa	ссс	caa	ссс	aag	ссс	aat	aat	cgt	tca	tct	caa	ttt	gga	599
Gly	Tyr	Lys	Pro	Gln	Pro	Lys	Pro	Asn	Asn	Arg	Ser	Ser	Gln	Phe	Gly	
				70					75					80		
agt	ctt	gaa	ttt	tag	agat	ggat	ta 1	cttg	gcatg	ge ca	agago	egct	g ga	atgga	aata	654
Ser	Leu	Glu	Phe													
			85													
aaat	gatg	gc a	ıgaag	gtaca	ia ac	caga	ıttta	gag	gaati	gag	tgct	tgca	agt	caage	cagaat	714
gtac	ctc	ctg c	agag	gacaa	a to	ttct	gcat	gag	gatta	ctg	atgo	ettea	act	tgca	ctctaa	774
gctg	gaat	cc a	aact	ctgg	t tt	gtct	ctte	g aaa	atti	gac	tcta	taaa	aac	tgate	ctgatt	834

<210> 16

ttctgttttt aaaaataaat atatttttgg

864

<211> 85 <212> PRT <213> Homo sapiens <400> 16 Met Leu Arg Arg Lys Pro Thr Arg Leu Glu Leu Lys Leu Asp Asp Ile 1 5 10 15 Glu Glu Phe Glu Asn Ile Arg Lys Asp Leu Glu Thr Arg Lys Lys Gln 20 25 30 Lys Glu Asp Val Glu Val Val Gly Gly Ser Asp Gly Glu Gly Ala Ile 35 40 45 Gly Leu Ser Ser Asp Pro Lys Ser Arg Glu Gln Met Ile Asn Asp Arg 50 55 60 Ile Gly Tyr Lys Pro Gln Pro Lys Pro Asn Asn Arg Ser Ser Gln Phe 65 70 **75** 80

Gly Ser Leu Glu Phe

85

<210> 17

<211> 2617

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<221> CDS

<222> (121)..(1860)

<40	0> 1'	7			,											
agg	cctg	cgg :	aggg	gcgt	ta t	ctgg	aggg	c cg	cggg	tgca	ggC	cgca	gtg	acag	ggccgc	60
tcg	cccq	gct	agtc	ctgc	ct g	tctc	ccgg	t gc:	agcti	gtgt	tcg	CggC	ctg	cagg	cccaac	120
atg	gcg	cag	gag	gtg	tcg	gag	tac	ctg	agc	cag	aac	ccg	cgg	gtg	gca	168
Met	Ala	Gln	Glu	Val	Ser	Glu	Tyr	Leu	Ser	Gln	Asn	Pro	Arg	Val	Ala	
1				5					10					15		
gcc	tgg	gtg	gag	gcg	ctg	cgc	tgc	gac	ggc	gag	act	gac	aaa	cac	tgg	216
Ala	Trp	Val	Glu	Ala	Leu	Arg	Cys	Asp	Gly	Glu	Thr	Asp	Lys	His	Trp	
			20					25					30			
cgc	cac	cgc	Cgg	gat	ttt	ttg	ctt	cgc	aac	gcc	ggg	gac	ctg	gcc	ccc	264
														Ala		
_		35		-			40					45				
gct	ggc	ggc	gct	gcc	tcc	gct	agc	acg	gat	gaa	gct	gcc	gac	gcc	gag	312
Ala	Gly	Gly	Ala	Ala	Ser	Ala	Ser	Thr	Asp	Glu	Ala	Ala	Asp	Ala	Glu	
	50					55					60					
_							_	_	_					tcc	_	360
Ser	Gly	Thr	Arg	Asn	Arg	Gln	Leu	Gln	Gln	Leu	He	Ser	Phe	Ser	Met	
6 5					70					7 5					80	
gcc	tgg	gcg	aac	cac	gtc	ttc	ctc	ggg	tgc	cga	tac	cct	caa	aaa	gtt	408
Ala	Trp	Ala	Asn	His	Val	Phe	Leu	Gly	Cys	Arg	Tyr	Pro	Gln	Lys	Val	
				85					90					95		

atg gat aaa ata ctt agt atg gct gaa ggc atc aaa gtg aca gat gct Met Asp Lys Ile Leu Ser Met Ala Glu Gly Ile Lys Val Thr Asp Ala cca acc tat aca aca aga gat gaa ctg gtt gcc aag gtg aag aaa aga Pro Thr Tyr Thr Arg Asp Glu Leu Val Ala Lys Val Lys Lys Arg ggg ata tcg agt agc aat gaa ggg gta gaa gag cca tcc aaa aaa cga Gly Ile Ser Ser Ser Asn Glu Gly Val Glu Glu Pro Ser Lys Lys Arg gtt ata gaa gga aaa aac agt tct gca gtt gag caa gat cac gca aaa Val Ile Glu Gly Lys Asn Ser Ser Ala Val Glu Gln Asp His Ala Lys acc tct gcc aag aca gaa cgt gca tca gct cag cag gaa aac agt tca Thr Ser Ala Lys Thr Glu Arg Ala Ser Ala Gln Glu Asn Ser Ser acg tgt ata ggg tcg gcc atc aaa tca gag agt ggg aac tca gct cgg Thr Cys Ile Gly Ser Ala Ile Lys Ser Glu Ser Gly Asn Ser Ala Arg age tet gge ate tee agt cag aat age tet aca agt gat gga gat ega Ser Ser Gly Ile Ser Ser Gln Asn Ser Ser Thr Ser Asp Gly Asp Arg

tet gtt tee age caa age age age gtt tee tet cag gta aca acg

Ser	Val	Ser	Ser	Gln	Ser	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Gln	Val	Thr	Thr	
	210					215					220					
gca	gga	tct	ggg	aaa	gct	tct	gaa	gca	gaa	gct	cca	gat	aaa	cac	ggt	840
Ala	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Ser	Glu	Ala	Glu	Αla	Pro	Asp	Lys	His	Gly	
225					230					235					240	
tca	tca	ttt	gtt	tcc	t tg	ctg	aaa	tcc	agt	gtg	aat	agt	cac	atg	acc	888
Ser	Ser	Phe	Val	Ser	Leu	Leu	Lys	Ser	Ser	Val	Asn	Ser	His	Met	Thr	
				245					250					255		
caa	tcc	act	gat	tct	aga	caa	caa	agt	gga	tca	cct	aaa	aag	agt	gct	936
Gln	Ser	Thr	Asp	Ser	Arg	Gln	Gln	Ser	Gly	Ser	Pro	Lys	Lys	Ser	Ala	
			260					265					270			
t tg	gaa	ggc	tct	tca	gcc	tca	gct	tct	cga	agc	agc	tca	gag	atc	gag	984
Leu	Glu	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Ala	Ser	Arg	Ser	Ser	Ser	Glu	Ile	Glu	
		275					280					285				
gtg	ссс	ttg	ttg	ggc	tcc	tca	gga	agc	tca	gag	gta	gaa	ttg	cca	cta	1032
Val	Pro	Leu	Leu	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Ser	Glu	Val	Glu	Leu	Pro	Leu	
	290					295					300					
t tg	tct	tcc	aaa	cct	agt	tca	gag	aca	gct	tca	agt	ggg	tta	act	tcc	1080
Leu	Ser	Ser	Lys	Pro	Ser	Ser	Glu	Thr	Ala	Ser	Ser	Gly	Leu	Thr	Ser	
305					310					315					320	
aaa	act	agt	tca	gag	gca	agt	gtt	tca	tca	tca	gtt	gct	aaa	aac	agt	1128
Lys	Thr	Ser	Ser	Glu	Ala	Ser	Val	Ser	Ser	Ser	Val	Ala	Lys	Asn	Ser	

335

330

325

				020					000					000		
tcc	tca	tca	ggC	aca	tcc	tta	ctg	act	ссс	aag	agc	agc	tct	tca	aca	1176
Ser	Ser	Ser	Gly	Thr	Ser	Leu	Leu	Thr	Pro	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr	
			340					345					350			
aat	aca	tcg	ctg	cta	act	tcc	aag	agc	act	tcc	cag	gta	gct	gca	tca	1224
Asn	Thr	Ser	Leu	Leu	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gln	Val	Ala	Ala	Ser	
		355					360					365				
cta	cta	gct	tcc	aag	agc	agc	tcc	cag	acc	agt	gga	tct	ctg	gtt	tcc	1272
Leu	Leu	Ala	Ser	Lys	Ser	Ser	Ser	Gln	Thr	Ser	Gly	Ser	Leu	Val	Ser	
	370					375					380					
aaa	agc	act	tcc	tta	gca	agt	gtg	tcc	cag	ttg	gct	tct	aag	agt	agt	1320
	Ser	Thr	Ser	Leu			Val	Ser	Gln		Ala	Ser	Lys	Ser		
385					390	-				395					400	
		4					4.4								4	1000
	cag															1368
Ser	Gln	Inr	Ser	ınr	Ser .	GIn	Leu	Pro	COT					(, In	Ser	
				40E									Set		-	
				405						ГÀ2			Sei	415		
207	43 4	agt	tot		222	***	tot		410					415		1/16
	gag			gtc				tgc	410 aag	tta	acc	aat	gaa	415 gat	gtg	1416
	gag Glu		Ser	gtc				tgc Cys	410 aag	tta	acc	aat	gaa Glu	415 gat	gtg	1416
				gtc				tgc	410 aag	tta	acc	aat	gaa	415 gat	gtg	1416
Ser	Glu	Ser	Ser 420	gtc Val	Lys	Phe	Ser	tgc Cys 425	410 aag Lys	tta Leu	acc Thr	aat Asn	gaa Glu 430	415 gat Asp	gtg Val	
Ser	Glu	Ser	Ser 420 caa	gtc Val	Lys	Phe ttc	Ser aat	tgc Cys 425	410 aag Lys	tta Leu tat	acc Thr	aat Asn acg	gaa Glu 430	gat Asp	gtg Val	1416 1464
Ser	Glu	Ser	Ser 420 caa	gtc Val	Lys	Phe ttc	Ser aat	tgc Cys 425	410 aag Lys	tta Leu tat	acc Thr	aat Asn acg	gaa Glu 430	gat Asp	gtg Val	

aag	ttg	gta	gct	gtt	ggt	ggc	ttt	agt	ссс	aat	gtg	aat	cat	gga	gag	1512
Lys	Leu	Val	Ala	Val	Gl y	Gly	Phe	Ser	Pro	Asn	Val	Asn	His	Gly	Glu	
	450					455					460					
ctc	cta	aat	gca	gct	att	gag	gct	ctg	aaa	gca	aca	ctg	gat	gta	ttt	1560
Leu	Leu	Asn	Ala	Ala	Ιle	Glu	Ala	Leu	Lys	Ala	Thr	Leu	Asp	Val	Phe	
465					470					475					480	
ttt	gtc	cca	cta	aaa	gaa	ttg	gca	gat	ctg	cct	caa	aat	aag	agc	tct	1608
Phe	Val	Pro	Leu		Glu	Leu	Ala	Asp	Leu	Pro	Gln	Asn	Lys	Ser	Ser	
				485					490					495		
														ttg		1656
Gln	Glu	Ser		Val	Cys	Glu	Leu		Cys	Lys	Ser	Val		Leu	Gly	
			500					505					510			
oot.	~~0	+~+	~~0		0.70			004				++		+	0.00	1704
									_		_	_	_	tca Ser	_	1704
1111	GIY	515	GIY	Lys	261	Lys	520	W211	Ala	Lys	АТА	525	Ата	Sei	Arg	
		313					JZ V					JZJ				
gaa	gca	ttg	aag	tta	ttt	ctc	aag	aaa	aag	gtg	gtg	gta	aaa	ata	tet	1752
														Ile		1102
	530		•			535	_2				540		-5	_	•	
aaa	agg	aaa	tac	aga	ggc	agt	gaa	ata	gaa	gat	cta	gta	ctc	ctt	gat	1800
Lys	Arg	Lys	Tyr	Arg	Gly	Ser	Glu	Ile	Glu	Asp	Leu	Val	Leu	Leu	Asp	
545					550					555					560	

gaa gaa tcg agg cct gta aac tta cct cca gca cta aaa cat cct caa 1848 Glu Glu Ser Arg Pro Val Asn Leu Pro Pro Ala Leu Lys His Pro Gln 565 570 575

gaa tta cta taa tgtgtccaaa atatcactgc atacaatatc tggtatttga 1900 Glu Leu Leu

580

agagaaaaac tgacttttgt atagtataaa acacaggctt tcacaaattt tgtattgctt 1960 tttttccagt tttgcagaaa atttacattc tagttctctt cacacagtag cagttgtaaa 2020 taatttatga atgacagtac acattaaaag gtatgcatta gcagcatatt agtatgctgt 2080 tttatttgct gaagaaaata ctgtcttcta tttttaatga tacattaggt acgatgtgta 2140 gttcggtaga gtcctaaaat ttttgtacta ctttcaattt ggtgaaaatg tattaagttg 2200 tetaceatgt tttettttet agetgaataa accaeateaa aggaaaggga eeacagtatt 2260 tgaatgtttg aaagtctgta aagcttaagg ttttaaaaat gttgcccgta atgttgaacg 2320 tgtctgttaa aaaataaaag aaaaaatagt tgcttcaaac tatttttatg agaagttgta 2380 agcatttttt agatataaag cagtataaag tacttgttat tttactctga agttgtttaa 2440 aattcaccat gactttgacc gctgaagatt ctttaagcgg gttaatttat gttttgaggt 2500 ggaatacaat ttacactttt ttcttaaaaa catgaatgtg ggtttctata ttaagcatat 2560 tttgtgacta ctattaacag attgatttgt ttagatatta aatgctttaa gctattt 2617

<210> 18

<211> 579

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Met Ala Gln Glu Val Ser Glu Tyr Leu Ser Gln Asn Pro Arg Val Ala

1 5 10 15

Ala Trp Val Glu Ala Leu Arg Cys Asp Gly Glu Thr Asp Lys His Trp

20 25 30

Arg His Arg Arg Asp Phe Leu Leu Arg Asn Ala Gly Asp Leu Ala Pro

35 40 45

Ala Gly Gly Ala Ala Ser Ala Ser Thr Asp Glu Ala Ala Asp Ala Glu

50 55 60

Ser Gly Thr Arg Asn Arg Gln Leu Gln Gln Leu Ile Ser Phe Ser Met

65 70 75 80

Ala Trp Ala Asn His Val Phe Leu Gly Cys Arg Tyr Pro Gln Lys Val

85 90 95

Met Asp Lys Ile Leu Ser Met Ala Glu Gly Ile Lys Val Thr Asp Ala

100 105 110

Pro Thr Tyr Thr Thr Arg Asp Glu Leu Val Ala Lys Val Lys Lys Arg

115 120 125

Gly Ile Ser Ser Ser Asn Glu Gly Val Glu Glu Pro Ser Lys Lys Arg

130 135 140

Val Ile Glu Gly Lys Asn Ser Ser Ala Val Glu Gln Asp His Ala Lys

145					150					155					160
Thr	Ser	Ala	Lys	Thr	Glu	Arg	Ala	Ser	Ala	Gln	Gln	Glu	Asn	Ser	Ser
				165					170					175	
Thr	Cys	Ile	Gly	Ser	Ala	Ile	Lys	Ser	Glu	Ser	Gly	Asn	Ser	Ala	Arg
			180					185					190		
Ser	Ser	Gly	Ile	Ser	Ser	Gln	Asn	Ser	Ser	Thr	Ser	Asp	Gly	Asp	Arg
		195					200					205			
Ser	Val	Ser	Ser	Gln	Ser	Ser	Ser	Ser	Val	Ser	Ser	Gln	Val	Thr	Thr
	210					215					220				
Ala	Gly	Ser	Gly	Lys	Ala	Ser	Glu	Ala	Glu	Ala	Pro	Asp	Lys	His	Gly
225					230					235					240
Ser	Ser	Phe	Val	Ser	Leu	Leu	Lys	Ser	Ser	Val	Asn	Ser	His	Met	Thr
				245					250					255	
Gln	Ser	Thr	Asp	Ser	Arg	Gln	Gln	Ser	Gľy	Ser	Pro	Lys	Lys	Ser	Ala
			260					265					270		
Leu	Glu	Gly	Ser	Ser	Ala	Ser	Ala	Ser	Arg	Ser	Ser	Ser	Glu	Ile	Glu
		275					280					285			
Val	Pro	Leu	Leu	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Ser	Glu	Val	Glu	Leu	Pro	Leu
	290					295					300				
Leu	Ser	Ser	Lys	Pro	Ser	Ser	Glu	Thr	Ala	Ser	Ser	Gly	Leu	Thr	Ser
305					310					315					320
Lys	Thr	Ser	Ser	Glu	Ala	Ser	Val	Ser	Ser	Ser	Va l	Ala	Lys	Asn	Ser
				325					330					335	
Ser	Ser	Ser	Gly	Thr	Ser	Leu	Leu	Thr	Pro	Lys	Ser	Ser	Ser	Ser	Thr
			340					345					350		
Asn	Thr	Ser	Leu	Leu	Thr	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gln	Val	Ala	Ala	Ser
		355					360					365			
Leu	Leu	Ala	Ser	Lys	Ser	Ser	Ser	Gln	Thr	Ser	Gly	Ser	Leu	Val	Sei
	370					375					380				

Lys	Ser	Thr	Ser	Leu	Ala	Ser	Val	Ser	Gln	Leu	Ala	Ser	Lys	Ser	Ser
385					390					395			-		400
	Gln	Thr	Ser	Thr		Gln	Leu	Pro	Ser		Ser	Thr	Ser	Gln	
_		-	_	405	-	•		•	410	2,7	J-1	1	0	415	5-1
Ser	Glu	Ser	Ser		Ινς	Phe	Ser	Cve		Len	Thr	Acn	Clu		Val
Ser	Giu	JCI	420	741	Lys	THE	561		Lys	Leu	TIII	KSII		иор	Vai
T	C1	1		D	DL -	D1 -	• 0	425		m.	•	m1	430	4.1	m
Lys	Gin		Gin	Pro	Pne	Phe	Asn	Arg	Leu	Tyr	Lys		Val	Ala	Trp
		435					440				,	445			
Lys	Leu	Va 1	Ala	Val	Gly	Gly	Phe	Ser	Pro	Asn	Val	Asn	His	Gly	Glu
	450					455					460				
Leu	Leu	Asn	Ala	Ala	Ile	Glu	Ala	Leu	Lys	Ala	Thr	Leu	Asp	Val	Phe
465					470					475					480
Phe	Val	Pro	Leu	Lys	Glu	Leu	Ala	Asp	Leu	Pro	Gln	Asn	Lys	Ser	Ser
				485					490					495	
Gln	Glu	Ser	Ile	Val	Cys	Glu	Leu	Arg	Cys	Lys	Ser	Val	Tyr	Leu	Gly
			500					505				**	510		
Thr	Gly	Cys	Gly	Lys	Ser	Lys	Glu	Asn	Ala	Lys	Ala	Val	Ala	Ser	Arg
		515		•			520			•		525			
G1n	Δla		Ive	Len	Phe	Len	Lys	Ive	Ive	Va 1	Va 1		Ive	Ιlρ	Cue
u.u		рец	Цу	Leu	1110		LJS	ЦуЗ	Цуз	141		741	Цуз	110	Oys.
• -	530				0.1	535	61	7 1	a 1		540	** 1			
	Arg	Lys	Tyr	Arg		Ser	Glu	He	Glu		Leu	Val	Leu	Leu	Asp
545					550					555					560
Glu	Glu	Ser	Arg	Pro	Val	Asn	Leu	Pro	Pro	Ala	Leu	Lys	His	Pro	Gln
				565					570					575	
Glu	Leu	Leu													

<210> 19

<211> 1810 <212> DNA <213> Homo sapiens <220> <221> CDS <222> (39)..(1121) <400> 19 gcacgtgcgc aggggtgtgg aaacttaccg gctgagcc atg gat aca ccg tta agg 56 Met Asp Thr Pro Leu Arg 1 5 cgc agc cga cgg ctg gga ggc cta agg ccc gaa tcc ccc gag agc ctc 104 Arg Ser Arg Arg Leu Gly Gly Leu Arg Pro Glu Ser Pro Glu Ser Leu 10 15 20 acc tca gtt tcg cgg acg aga cgg gcc ctt gtg gag ttc gag tcg aac 152 Thr Ser Val Ser Arg Thr Arg Arg Ala Leu Val Glu Phe Glu Ser Asn 25 30 35 cca gaa gaa acg agg gag ccc ggg tct cct ccg agt gtg cag cgg gct 200 Pro Glu Glu Thr Arg Glu Pro Gly Ser Pro Pro Ser Val Gln Arg Ala 40 45 50

ggc ctg ggg tcc ccc gaa agg ccg ccg aag aca agc cca gga tca ccc 248

Gly Leu Gly Ser Pro Glu Arg Pro Pro Lys Thr Ser Pro Gly Ser Pro

55 60 65 70

cgt	ctg	cag	cag	ggt	gca	ggc	ttg	gag	tca	ссс	caa	ggg	cag	cca	gag	296
Arg	Leu	Gln	Gln	Gly	Ala	Gly	Leu	Glu	Ser	Pro	Gln	Gl y	Gln	Pro	Glu	
				7 5					80					85		
cca	ggC	gca	gcg	tcc	ссс	cag	cgt	cag	caa	gac	cta	cac	ctg	gag	tcg	344
Pro	Gly	Ala	Ala	Ser	Pro	Gln	Arg	Gln	Gln	Asp	Leu	His	Leu	Glu	Ser	
			90					95					100			
cct	caa	aga	cag	cca	gag	tac	agt	cct	gaa	tcc	cca	cga	tgt	cag	ccg	392
Pro	Gln	Arg	Gln	Pro	Glu	Tyr	Ser	Pro	Glu	Ser	Pro	Arg	Cys	Gln	Pro	
		105					110					115				
aag	cca	agt	gag	gag	gca	cca	aag	tgt	tct	cag	gac	cag	gga	gta	ctg	440
Lys	Pro	Ser	Glu	Glu	Ala	Pro	Lys	Cys	Ser	Gln	Asp	Gln	Gly	Val	Leu	
	120					125					130					
									-							
gcc	tcg	gag	ttg	gcc	cag	aat	aag	gag	gag	ctg	acc	ccg	ggg	gcc	ссс	488
Ala	Ser	Glu	Leu	Ala	Gln	Asn	Lys	Glu	Glu	Leu	Thr	Pro	Gly	Ala	Pro	
135					140					145					150	
cag	cat	cag	cta	ccg	ccg	gtc	cca	gga	tca	cca	gag	cct	tac	ccc	ggt	536
Gln	His	Gln	Leu	Pro	Pro	Val	Pro	Gly	Ser	Pro	Glu	Pro	Tyr	Pro	Gly	
				155					160					165		
cag	caa	gct	ссс	ggt	ccg	gag	ccc	tct	cag	cca	cta	ctg	gag	ctg	aca	584
Gln	Gln	Ala	Pro	Gly	Pro	Glu	Pro	Ser	Gln	Pro	Leu	Leu	Glu	Leu	Thr	
			170					175					180			
ССС	agg	gca	cct	ggc	tcc	ссс	cgg	ggt	cag	cat	gag	ccg	agc	aag	cca	632

Pro	Arg	Ala	Pro	Gly	Ser	Pro	Arg	Gly	Gln	His	Glu	Pro	Ser	Lys	Pro	
		185					190					195				
cct	cca	gct	ggg	gag	acg	gtg	aca	ggc	ggc	ttc	ggg	gca	aag	aag	cga	680
Pro	Pro	Ala	Gly	Glu	Thr	Val	Thr	Gly	Gly	Phe	Gly	Ala	Lys	Lys	Arg	
	200					205					210					
aaa	ggt	tct	tca	tcc	cag	gcc	cca	gcg	tcc	aag	aag	ttg	aat	aaa	gag	728
Lys	Gly	Ser	Ser	Ser	Gln	Ala	Pro	Ala	Ser	Lys	Lys	Leu	Asn	Lys	Glu	
215					220					225					230	
gag	ctt	cct	gta	atc	ccg	aag	ggg.	aag	ссс	aaa	tcg	ggg	cga	gtg	tgg	776
Glu	Leu	Pro	Val	Ile	Pro	Lys	Gly	Lys	Pro	Lys	Ser	Gly	Arg	Val	Trp	
				235					240					245		
aag	gac	cgc	tcc	aag	aaa	aga.	ttc	tcc	cag	atg	ctt	cag	gac	aag	ссс	824
Lys	Asp	Arg	Ser	Lys	Lys	Arg	Phe	Ser	Gln	Met	Leu	Gln	Asp	Lys	Pro	
			250					255					260			
ctg	cgc	aca	tcg	tgg	cag	cgg	aag	atg	aag	gaa	cga	cag	gag	agg	aag	872
Leu	Arg	Thr	Ser	Trp	Gln	Arg	Lys	Met	Lys	Glu	Arg	Gln	Glu	Arg	Lys	
		265					270					275				
ctg	gcc	aag	gac	ttt	gcc	cgt	cac	ctg	gag	gag	gag	aag	gag	agg	CgC.	920
Leu	Ala	Lys	Asp	Phe	Ala	Arg	His	Leu	Glu	Glu	Glu	Lys	Glu	Arg	Arg	
	280					285					290					
cgc	cag	gag	aag	aaa	cag	cgc	Cgg	gct	gag	aac	ctg	aaa	cgc	cgc	ctg	968
Δrσ	Gln	Clu	Ive	Ινς	Cln	Ara	Ara	4 l a	Clu	A en	Ĭ Ou	Tue	Ara	Ara	Lau	

295					300					305					310	
gag a																1016
Glu A	Asn	Glu	Arg	Lys 315	Ala	Glu	Val	Val	Gln 320	Val	Ile	Arg	Asn	Pro 325	Ala	
				210					520					020		
aag (ctc	aag	cgg	gca	aag	aag	aag	cag	ctg	cgc	tcc	att	gag	aag	cgg	1064
Lys I	Leu	Lys	Arg	Ala	Lys	Lys	Lys	Gln	Leu	Arg	Ser	Ile	Glu	Lys	Arg	
	,		330					335					340			
gac a		cta	~ 00	cta	cta	63.4	22.0	caa	cca	ccc	Cag	caa	cca	uca.	acc	1112
Asp 7		_														1112
-		345					350					355				
													14			
aag a		tga	gcto	cagga	acg g	gCCC8	gagge	cc t	tcca	tggc	c aa	caac	catg			1161
Lys]	11e 360															
•	300															
tcaga	acad	cag (cacci	tcagg	gC Cg	gctgo	ctca	g at	gcct	ctgc	tgg	agct	gg¢ :	actc	caaacc	1221
catgg	gcto	ca g	gaaca	aggg	ac co	cca	ccci	g ac	cgggi	gctc	ctc	agcc	ttt	gaag	gcttcc	1281
								_				4				1041
aggca	aggı	ict g	gtgtg	gggao	ca ga	aagco	caaaa	a gg	gtcc	tggg	acc	iggu	aga ;	gatg	ggggCg	1341
ggaag	gaga	att o	cagci	tccca	at co	cctc	cttc	c tc	tcct	tctc	caa	gtgc	ctt	caaa	ccaaga	1401
actg	taca	att o	ettei	tgg t 1	tc c1	tcag	tgago	c tg	gtga	ctgg	cag	gtga	ctc	cctc	agcagt	1461
gtat	gcco	ctt 1	tetea	agcai	tc c1	taggi	tcca [.]	t cc	cagg	cctg	gag	gctg	aca	gttg	ggaatc	1521

tecceageaa actgaateeg gtteetetee actttteaat actgaaagat taaaatgggg 1641
aggttgeagg gageagaget ttteeetage acceaettte ceaaaceagt etetgeagaa 1701
geeceagaga atetaaetea tgeetgteea gtetaeagea aaaatattta ttgagtgeet 1761
gttgeataea ggeacaatee taggeaetgg caaataeaga caatagaee 1810

<210> 20

<211> 360

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Met Asp Thr Pro Leu Arg Arg Ser Arg Arg Leu Gly Gly Leu Arg Pro

1 5 10 15

Glu Ser Pro Glu Ser Leu Thr Ser Val Ser Arg Thr Arg Arg Ala Leu

20 25 30

Val Glu Phe Glu Ser Asn Pro Glu Glu Thr Arg Glu Pro Gly Ser Pro

35 40 45

Pro Ser Val Gln Arg Ala Gly Leu Gly Ser Pro Glu Arg Pro Pro Lys

50 55 60

Thr Ser Pro Gly Ser Pro Arg Leu Gln Gln Gly Ala Gly Leu Glu Ser

65 70 75 80

Pro Gln Gly Gln Pro Glu Pro Gly Ala Ala Ser Pro Gln Arg Gln Gln

				85					90					95	
Asp	Leu	His	Leu	Glu	Ser	Pro	Gln	Arg	Gln	Pro	Glu	Tyr	Ser	Pro	Glu
			100					105					110		
Ser	Pro	Arg	Cys	Gln	Pro	Lys	Pro	Ser	Glu	Glu	Ala	Pro	Lys	Cys	Ser
		115					120					125			
Gln	Asp	Gln	Gly	Va l	Leu	Ala	Ser	Glu	Leu	Ala	Gln	Asn	Lys	Ģlu	Glu
	130					135					140				
Leu	Thr	Pro	Gly	Ala	Pro	Gln	His	Gln	Leu	Pro	Pro	Val	Pro	Gly	Ser
145					150					155					160
Pro	Glu	Pro	Tyr	Pro	Gly	Gln	Gln	Ala	Pro	Gly	Pro	Glu	Pro	Ser	Gln
				165					170					175	
Pro	Leu	Leu	Glu	Leu	Thr	Pro	Arg	Ala	Pro	Gly	Ser	Pro	Arg	Gly	Gln
			180					185					190		
His	Glu	Pro	Ser	Lys	Pro	Pro	Pro	Ala	Gly	Glu	Thr	Val	Thr	Gly	Gly
		195					200					205			
Phe	Gly	Ala	Lys	Lys	Arg	Lys	Gly	Ser	Ser	Ser	Gln	Ala	Pro	Ala	Ser
	210					215					220				
Lys	L ys	Leu	Asn	Lys	Glu	Glu	Leu	Pro	Val	Ile	Pro	Lys	Gly	Lys	Pro
225					230					235					240
L ys	Ser	Gly	Arg	Val	Trp	Lys	Asp	Arg	Ser	Lys	Lys	Arg	Phe	Ser	Gln
				245					250			٠		255	
Met	Leu	Gln	Asp	L y s	Pro	Leu	Arg	Thr	Ser	Trp	Gln	Arg	Lys	Met	Lys
			260					265					270		
Glu	Arg	Gln	Glu	Arg	L ys	Leu	Ala	L ys	Asp	Phe	Ala	Arg	His	Leu	Glu
		275					280					285			
Glu	Glu	Lys	Glu	Arg	Arg	Arg	Gln	Glu	Lys	Lys	Gln	Arg	Arg	Ala	Glu
	290					295					300				
Asn	Leu	Lys	Arg	Arg	Leu	Glu	Asn	Glu	Arg	L y s	Ala	Glu	Val	Val	Gln
305					310					315					320

特2000-03409

330

Val Ile Arg Asn Pro Ala Lys Leu Lys Arg Ala Lys Lys Gln Leu

325

335

Arg Ser Ile Glu Lys Arg Asp Thr Leu Ala Leu Leu Gln Lys Gln Pro

340

345

350

Pro Gln Gln Pro Ala Ala Lys Ile

355

360

【図面の簡単な説明】

【図1】

クローンHP03090がコードするヒト蛋白質と、線虫仮想蛋白質32. 0k Daのアミノ酸配列を比較した図である。

【図2】

クローンHP03145がコードするヒト蛋白質と、分裂酵母ミトコンドリア パラヒドロキシベンゾエートポリプレニルトランスフェラーゼ様蛋白質のアミノ 酸配列を比較した図である。

【図3】

クローンHP03185がコードするヒト蛋白質と、ヒトヒストンマクロH2A1.2のアミノ酸配列を比較した図である。

【図4】

クローンHP03324がコードするヒト蛋白質と、細菌リボソーム蛋白質L 2のアミノ酸配列を比較した図である。

【図5】

クローンHP10648がコードするヒト蛋白質と、線虫仮想蛋白質Y40B 1B. 7のアミノ酸配列を比較した図である。

HP03090	ä	1 MAARRALHFVFKVGNRFQTARFYRDVLGMKVLRHEEFEEGCKAACNGPYDGKWSKTMVGF ************************************	【図1】	【書類》	
CEHYPO	Ħ	mtaralhyvfkvanraktidfftnvlnnkvlrheefekgceatcngpyngrwsktmigy	l	名】	
HP03090	61'	61 · GPEDDHFVAELTYNYGVGDYKLGNDFMGITLASSQAVSNARKLEWPLTEVAEGVFETEAP			
CEHYPO	09	GSEDEHFVLEITYNYPIHKYELGNDYRAIVIDSDQLFEKVEKINI		図	
HP03090	121	GGYKFYLQNRSLPQSDPVLKVTLAVSDLQKSLNYWCNLLGMKIYEKDEEKQRALLGYADN		面	
CEHYPO	118"	Kigkadosprvlrvqvnvgdlekskkymnetlgmpiveekssrir			
HP03090	181	HP03090 181' QCKLELQGVKGGVDHAAAFGRIAFSCPQKELPDLEDLMKRENQKILTPLVSLDTPGKATV			
CEHYPO	174"	174" QCELEIVKSQDKIDRKTGFGRIAFSYPEDKLESLQDKIKSANGTIINELTTLETPGKADV			
HP03090	241	QVVILADPDGHEICFVGDEAFRELSKMDPEGSKLLDDAMAADKSDEWFAKHNKPKASG ************************************			
CEHYPO	234"	234" QVVILADPDEHEICFVGDEGFRALSKIDDKAESELKEQIKKDDSEKWI			

【図2】

HP03145	-	1' migsraagfargiralalawipgwrgrsfalaraaaaphggdlqppacpeprgrqlsisa
800008	ä	miirpiasparyflrtpswaavaifqavrikplqlrtnssnsvtpnlispsk
HP03145	61	61
8CC002	53"	eisragspigtyllyspctwsilmaaxaydsslvnvtk
HP03145	118	HP03145 118' GAILMRGAGCTINDMWDQDYDKKVTRTANRPIAAGDISTFQSFVFLGGQLTLALGVLLCL
SCC002.	113"	
HP03145	178	178' NYYSIALGAGSLLLVITYPLMKRISYWPQLALGLTFNWGALLGWSAIKG-SC-DPSVCLP
scco03	173"	173" NPYTIKLGVASLVPVCIYPAMKRITYYPQVVLGLTFGYGAVMGWPALAGEACMNWSVVAP
HP03145 236'	236'	LYFSGVMWTLIYDTIYAHQDKRDDVLIGLKSTALRFGENTKPWLSGFSVAMLGALSLVGV
SCCOQ2	233"	LYLSTI SWIVLYDTIYAHQDKRDDVKANIYSTALRFGDNTKPVLCGLAAL
HP03145	296'	296' NSGQTAPYYA-ALGAVGAHLTHQIYTLDIHRPEDCWNKFISNRTLGLIVFLGIVLGNLWK
8CC003	293"	293" MNGQGPVFYTLGVAGAAYRLSSMIYKVDLDDPKDCFRWFRRNSNTGYLVAAAIALDWLAK
HP03145		355' EKKTDKTKKGIENKIEN
8CC002	353"	SELYDS



【図3】

		1" MSSRGGKKKSTKTSRBAKAGVIFPVGRMLRYIKKGHPKYRIGVGAPVYMAAVLEYLTAEI	61' LELAGNAARDNKKARIAPRHILLAVANDEBLNQLLKGVTIASGGVLPRIHPELLAKKRGT ************************************	61" LELAGNAARDNKKGRVTPRHILLAVANDEELNQLLKGVTIASGGVLPNIHPELLAKKRGS	121' KGKSETILSPPPEKRGRKATSGKKGGKKSKAAKPRTSKKSKPKDSDKEGTSNSTSEDGPG	vskraggkkgar	181' DGFTILSSKSLVLGQKLSLTQSDISHIGSMRVEGIVHPTTAEIDLKEDIGKALEKAGGKE ***********************************	181" DGFTVLSTKSLFLGQKLNLIHSEISNLAGFEVEAIINPTNADIDPKDDLGNFLEKKGGKE	241' FLETVKELRKSQGPLEVAEAAVSQSSGLAAKFVIHCHIPQWGSDKCEEQLEETIKNCLSA *.*.* *****.**************************	241" FVEAVLELRKKNGPLEVAGAAVSAGHGLPARFVIHCNSPVWGADKCEELLEKTVKNCLAL	301 - AEDKKLKSVAFPPFPSGRNCFPKQTAAQVTLKAISAHFDDSSASSLKNVYFLLFDSESIG	301" ADDKKLKSIAFPSIGSGRNGFPRQTAAQLILKAISSYFVSTMSSSIKTVYFVLFDSESIG	361' IYVQEMAKLDAK ***********	361" IYVQEMAKLDAN
HP03185 HP03185 HP03185 HP03185 HP03185 HP03185 HP03185 HP03185 HP03185										7				36
	HP03185	MHZA1.2	HP03185		HP03185	MH2A1.2	HP03185	MH2A1.2	HP03185	MH2A1.2	HP03185	MH2A1.2	HP03185	MH2A1.2

129" NALPLEKIPVGTLVHNVEFTPGKGGQIARAAGTYCQIMAKEGNYALLRMPSGELRKVHIK

BRPL2



【図4】

P03324 1' MALCALTRALRSINLAPPTVAAPAPSLFPAAQMMNNGLLQQPSALMLLPCRPVLTSVALN	
-	
HP03324	

HP03324 180' DAHPLGALPVGTLINNVESEPGRGAQYIRAAGAGNVRSNSRPSIQR	180	HP03324	
75" -IPAKVLAIEYDPNRSARIALLLYADGEKRYILAPKGVNVGDTLMSGPDAEIRPG	75"	BRPL2	
HP03324 121' PFEEKVIQVRYDPCRSADIALVA-GGSRKRWIIATENMQAGDTILNSNHIGRMAVAAREG	121	HP03324	
19" SDFSDITKTEPEKSLLAPLKKTGGRNHHGRVTVRHRGGGHKRRYRIIDFKRYDKAG	19"	BRPL2	
61' ANEVSWKSRTKYTITPVKMRKSGGRDHTGRIRVHGIGGGHKQRYRMIDFLRFRPEETKSG	61.	HP03324	
MGLKRFKPVTPGRRFMVI	-	BRPL2	



【図5】

CEY40B1B 1"	MSTGANLLVMNDTC
HP10648 241	HP10648 241' KSGRVWKDRSKKRFSQMLQDKPLRTSWQRKMKERQERKLAKDFARHLEEEKERRQEKKQ

CEY40B1B 15" KSNRWWKTKQEKKHSEIKKVKTLKSTWDKKMELKAKKDMVKRVQDNIREKQVQERQEKKE

HP10648 301' RRAENLKRRLENERKAEVVQVIRNPAKLKRAKKKQLRSIEKRDTLALLQKQPPQQPAAKI

CEY40B1B 75" RKVEQEKRRLENERKAEIVQKITKIHKLKKTKKRQLRSIQMRDTTQVTK *** *** ** ** ***



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 精製ヒト蛋白質、この蛋白質をコードしている完全長 c D N A を含む D N A 断片、このD N A 断片の発現ベクター、この発現ベクターによる形質転換 細胞およびこの蛋白質に対する抗体を提供する。

【解決手段】 配列番号2、4、6、8、10、12、14、16、18または20のいずれかのアミノ酸配列を有する精製ヒト蛋白質、配列番号1、3、5、7、9、11、13、15、17または19の翻訳領域の塩基配列を有するDNA断片、このDNA断片の発現ベクター、この発現ベクターによる形質転換細胞、およびこの蛋白質に対する抗体。

【選択図】 なし



出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[396020800]

1.変更年月日

1998年 2月24日 名称恋审

[変更理由]

名称変更

住 所

埼玉県川口市本町4丁目1番8号

氏 名

科学技術振興事業団

	<i>3</i> .		